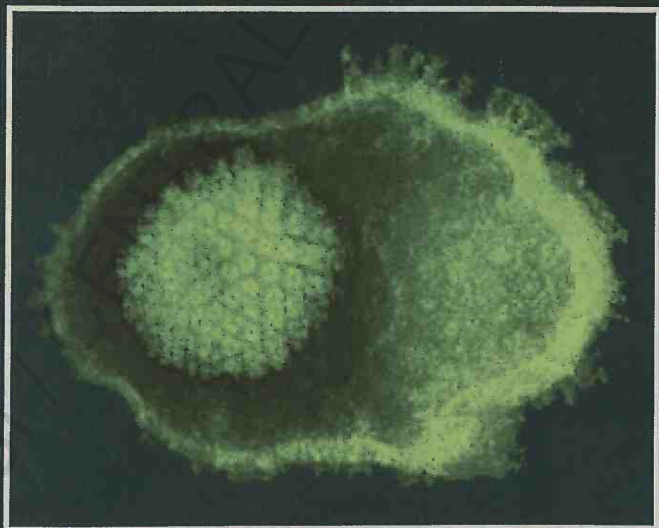


STIN CERNESCU

SIMONA RUȚĂ

MEDICAMENTE ANTIVIRALE

2003



III 273.936
—

EDITURA UNIVERSITARĂ "CAROL DAVILA"
BUCUREȘTI 2003

3 3 86 40 367

Profesor Dr. COSTIN CERNESCU
Dr. SIMONA RUȚĂ

MEDICAMENTE ANTIVIRALE



357655
B.C.U. IASI



EDITURA UNIVERSITARĂ „CAROL DAVILA”
BUCUREȘTI 2003

Coperta: Graziella Grozavu

ISBN: 973 – 7918 – 16 – 9

Autorii exprimă întreaga gratitudine experimentatului colectiv al Editurii Universitare "Carol Davila", condus de Dr. ing. Victor Lorin Purcărea, în mod particular Dnei ing. Graziella Grozavu, pentru competența cu care au colaborat în finisarea manuscrisului.

Director general: Dr. ing. Victor Lorin Purcărea
Director adj. academic: Conf. dr. Bogdan Voiculescu
Redactor de carte: Dr. Simona Ruță
Tehnoredactare: ing. Graziella Grozavu

Format 1/8 din 70x100, Bun de tipar: mai 2003, Apărut 2003
Editura Universitară „Carol Davila” București

Copyright © 2003 Toate drepturile sunt rezervate
Editurii Universitare „Carol Davila” București

Prefață

În urmă cu trei decenii, în plin avânt al sintezei multor antibiotice, al eradicării variolei și al controlului poliomielitei, se părea că patologia infecțioasă va deveni o specialitate minoră, iar închiderea secțiilor de izolare sau a sanatoriilor, o acțiune economic justificată. Predicția s-a dovedit pripită întrucât noi agenți patogeni și-au demonstrat potențialul pandemic, iar germenii rezistenți la antibiotice au acoperit nișa tulpinilor sensibile. Peste 30 agenți patogeni majori, în special virusuri, au fost descoperiți în acest interval. Unii dintre ei sunt răspunzători de o mortalitate specifică severă, imposibil de corectat prin mijloacele terapeutice actuale. În plus, există argumente puternice privind infecția omului cu patogeni ai unor specii animale care provoacă infecții grave. SIDA este un astfel de exemplu la care s-a adăugat în ultimele săptămâni coronavirusul responsabil de Sindromul Acut Respirator Sever (SARS).

Impactul social al patologiei infecțioase s-a schimbat dramatic odată cu creșterea incidenței infecțiilor emergente și cu pericolul bioterorismului. De aici imperativul finanțării cercetărilor care propun noi mijloace de profilaxie și terapie a virozelor.

Paradoxal, cu mult înainte de izolarea virusurilor, au fost găsite mijloace eficiente de combatere a unor viroze: variolizarea introdusă de Jenner, vaccinul antirabic al lui Pasteur, seroterapia antirabică folosită de Babeș, etc. Medicamentele antivirale au întârziat însă să apară. Legătura strânsă dintre metabolismul gazdei și cel al virusului, a făcut dificilă sinteza unor compuși virustatici lipsiți de efecte toxice. Pe măsura înțelegerii ciclului replicativ viral, fiecare etapă a acestuia a devenit o țintă posibil de interferat. Până în 1980 existau doar câteva medicamente active pe virusurile gripale și pe virusurile herpetice, iar mulți compuși a căror activitate antivirală era promițătoare in vitro, eșuau în studiile

clinice. Nu pot să nu amintesc cercetările de pionierat realizate în Institutul de Virusologie "St. S. Nicolau" al Academiei Române privind descoperirea unor compuși sintetici (moroxidin, rodilemid) sau de origine naturală (extrasul apos de propolis - Nivcrisol, compuși pe bază de zinc) cu acțiune antivirală.

Cele mai multe antivirale recent descoperite se adresează infecției HIV. Amploarea pandemiei a declanșat un efort fără precedent al cercetării fundamentale și la mai puțin de un an de la secvențierea agentului etiologic, primul antiretroviral a intrat în studii clinice. Acesta a fost zidovudina, larg folosită ca monoterapie în decada a noua. Din nefericire, ceea ce s-a întâmplat în anii '50 când streptomycină era folosită singură în tuberculoză s-a repetat cu zidovudina – selecția tulpinilor rezistente. Procente semnificative din infecțiile recente sunt cu tulpini rezistente. Noile clase de antiretrovirale au permis însă terapia combinată divergentă care reduce emergența rezistenței și întârzie semnificativ evoluția infecției.

O întrebare firească aduce în discuție aria de interes a medicamentelor antivirale. Sunt numai infecționiștii implicați în prescrierea lor? Multe studii recente extind etiologia virală către alte domenii. Forme de diabet insulino-dependent sunt atribuite unor infecții cu virusuri Cocksackie B, boli autoimune sunt inițiate de infecții virale, herpesvirusuri latente sunt incriminate în boli neurodegenerative sau în schizofrenie etc. În plus, într-o serie de cancere rolul virusurilor este bine stabilit în inițierea transformării celulare.

De aceea socotesc extrem de oportune informațiile adunate în această monografie, de apreciații mei colaboratori, Prof. dr. Costin Cernescu și Dr. Simona Ruță. Cred că este o excelentă sinteză a progreselor făcute în domeniul terapiei antivirale și sper că se va dovedi extrem de utilă atât clinicienilor, cât și celor pasionați de cercetarea aplicată.

31 martie 2003,
Academician Profesor Dr. Nicolae Cajal

INTRODUCERE

Ultima decadă a marcat un progres semnificativ în terapia antivirală. Producătorii de medicamente, stimulați de estimările epidemiologice privind incidența unor viroze, au sintetizat peste 30 de substanțe antivirale acceptate pentru comercializare (dintre care mai mult de jumătate destinate terapiei infecției HIV/SIDA). Piața internațională de medicamente antivirale este domeniul unei competiții acerbe, iar publicațiile actorilor principali nu sunt ferite de opinii subiective. De aceea ne-am propus o sinteză a recomandărilor producătorilor, clinicienilor și autorităților de reglementare care să ofere o perspectivă obiectivă asupra subiectului.

Tabel 1. Principalii producatori de antivirale (în ordine alfabetică)

Compania	Adresa
Abbott	www.abbott.com
Boehringer Ingelheim	www.boehringeringelheim.com
Bristol-Myers Squibb	www.bms.com
GlaxoSmithKline	www.gsk.com
Hoffmann-La Roche	www.roche.com
MedImmune	www.medimmune.com
Merck & Co	www.merck.com
Pfizer	www.pfizer.com
Schering-Plough	www.schering-plough.com
Triangle	www.cel-sci.com

Tabelul 1 listează principalele companii farmaceutice care au contribuit la sinteza antiviralelor. Siturile lor pe Internet sunt importante

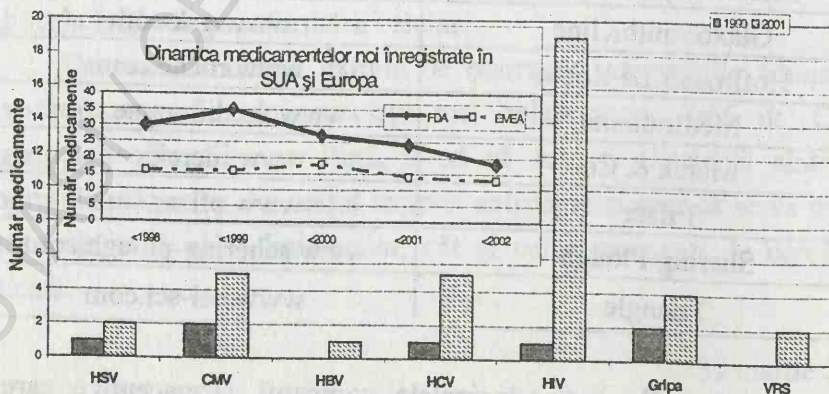
surse de perfecționare. Analiza informațiilor recente demonstrează că soluțiile terapeutice ideale sunt departe de-a fi atinse. Un argument îl constituie rezultatul modest al terapiei antiretrovirale combinate care, aplicată pacienților cu SIDA, crește speranța de viață de la 1,53 la numai 2,91 ani. De asemenea, trebuie enumerate și alte limite ale antiviralelor actuale: toxicitatea semnificativă; selecția mutantelor rezistente; spectrul antiviral limitat; prețul de cost ridicat.

Companiile farmaceutice sunt sub o continuă presiune în vederea reducerii prețurilor în țările defavorizate economic. Anii următori vor deschide competiția pentru medicamente generice, ce pot fi comercializate în țările în curs de dezvoltare. O serie de patente vor expira: în 2005, patentul GlaxoSmithKline pentru Retrovir (AZT), în 2006, cel al Bristol-Myers Squibb pentru Videx și cel al Hoffmann LaRoche pentru Hivid. Giganții farmaceutici își apară interesele prin introducerea unor combinații de medicamente (Combivir- 3TC+AZT, Trizivir -3TC+AZT+ABC fabricate de GlaxoSmithKline, Kaletra- lopinavir/ritonavir fabricat de Abbott), atractive pentru pacienți datorită administrării mai ușoare din punct de vedere al posologiei, dar profitabile și pentru producători care evită prăbușirea prețului de desfacere.

Dinamica introducerii noilor antivirale este ilustrată de figura 1.

Fig.1. Creșterea numărului antiviralelor în ultima decadă

dupa Milroy D & Featherstone J. Nature Rev Drug Discovery 2001;1,11.



Cele două agenții implicate în atestarea și supravegherea noilor medicamente sunt FDA (Food and Drug Administration, US) și EMEA (European Agency for Evaluation of Medicinal Products). Consultarea siturilor Internet ale acestor autorități este necesară tuturor celor ce se implică în trialuri clinice cu noi medicamente (adresele sunt: www.fda.gov și www.emea.eu.int). EMEA asigură autorizarea de comercializare pentru toate statele membre ale Uniunii Europene, dar agențiile naționale pot accepta substanțe numai pentru distribuția în statul respectiv.

Anul 2002 a continuat trendul descendent privind numărul noilor medicamente acceptate. În ciuda investițiilor tot mai mari ale firmelor farmaceutice, criteriile riguroase impuse de autoritățile internaționale de reglementare previn acceptarea prematură a unor substanțe, care ar urma să fie retrase ulterior, datorită reacțiilor adverse sau beneficiului terapeutic neconvincător. Două medicamente antivirale au fost înregistrate atât în Statele Unite cât și în Europa în 2002: interferonul pegylat (Pegasys[®]), pentru tratamentul hepatitei cronice C și adefovir dipivoxil (Hepsera[®]) pentru tratamentul hepatitei cronice B. Interferonul pegylat este o formă de interferon cu timp de înjumătățire lung, ce permite administrarea săptămânală. Adefovirul este un nucleozid aciclic fosfonat, inhibitor al ADN polimerazei virusului hepatitei B. În martie 2003, FDA a aprobat utilizarea enfuvirtide (Fuzeon[®]), pentru infecția HIV avansată, la pacienți cu tulpini multirezistente, cu tratamente anterioare multiple. Enfuvirtide este primul reprezentant al unei noi clase de medicamente antivirale: inhibitorii internalizării. Este un peptid sintetic ce inhibă fuziunea HIV cu celula țintă.

Descoperirea noilor medicamente este o industrie complexă în care riscul înalt se asociază cu profitul rapid. Cu toate inovațiile tehnice care promit investigarea rațională a substanțelor cu potențial terapeutic, ritmul introducerii noilor medicamente rămâne lent. Cele zece companii farmaceutice majore nu reușesc să impună practiciile medicale mai mult de un medicament nou pe an și pe companie. Prudența este un lucru laudabil

pentru că noutățile descurajante nu sunt puține: jumătate din medicamentele noi, retrase după câțiva ani de la aprobare, au apărut după 1995. Răspunderea pentru efectele adverse neașteptate este mare, iar lecțiile pieții de medicamente sunt dure. Nu puține companii au dat faliment în urma retragerii din motive de securitate a unor produse abia aprobate. Economiiștii au calculat că investițiile acestor giganti în cercetare și dezvoltare ar fi justificate dacă cel puțin 4-5 noi produse ar putea fi comercializate anual.

Eforturile cresc an de an și roadele medicinei post genomice încep să se impună încet, dar sigur. Dacă în urmă cu 20 de ani se vorbea, mai mult la modul teoretic de chimioterapie antivirală, adică de compuși chimici ce acționează prin blocarea acțiunii virusului la nivelul replicării sale în celula țintă, astăzi, descifrarea genomului uman și aplicarea clinică a patologiei moleculare au determinat schimbări fără precedent în modul de tratament al pacienților. Se vorbește astfel de medicină personalizată, înțelegându-se că pentru o anumită boală, rata progresiei pentru fiecare subiect este unică și modul de răspuns la acțiunea unui medicament este individual.

În următorii 5-10 ani aplicarea clinică a acestor date va revoluționa industria farmaceutică, ducând pe de o parte la găsirea unor noi medicamente țintite, precum și la descoperirea unui mod individualizat de selecție și tratare a pacienților. Obiectivul final este optimizarea terapiei. În acest sens se urmăresc: detecția predispoziției unui pacient pentru o anumită boală, triajul și diagnosticul timpuriu, selecția țintei optime a medicamentului, adaptarea farmacologică a dozei și căii optime de administrare a medicamentului, predicția modului de răspuns la tratament, în termeni de eficiență și toxicitate.

Răspunsul unui individ la un medicament este o interacțiune complexă între factori genetici și nongenetici. Mai mult de 1 milion de markeri genetici cunoscuți ca SNP (single nucleotide polymorphisms) sunt disponibili pentru studii genetice și fenotipice. Descifrarea bazei moleculare a cancerului a arătat diferențe semnificative în modul de

Tabel 2. Breviarul substanțelor antivirale

Clasa de substanțe	Medicamente în uz	Medicamente în curs de evaluare
Analogi nucleozidici aciclici	Aciclovir, famciclovir, valaciclovir	
Nucleozizi aciclici fosfonați	Cidofovir, Tenofovir, Adefovir	
Analogi nucleozidici inhibitori ai reverstranscriptazei (Rt)	AZT, ddI, ddC, d4T, 3TC	Coviracil (emtricitabine)
Inhibitori nonnucleozidici ai Rt-azei virale	Nevirapin, delavirdine, Efavirenz	Coactinon (emivirin) Capravirin (AG1549) TMC 120
Inhibitori ai proteazei HIV	Indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, Amprenavir	Fosamprenavir, Tipranavir, Atazanvir, Mozenavir
Combinații anti HIV	Combivir, Kaletra	
Inhibitori ai fuziunii virale	Fuzeon (enfuvirtide, T20)	T1249
Inhibitori ai integraziei retrovirale		S1360
Inhibitori ai adsorbției virale		Polianioni
Inhibitori ai virusurilor ARN	Ribavirina	
Inhibitori ai neuraminidazei gripale	Zanamivir, Oseltamvir	
Inhibitori ai decapsidării virusurilor gripale	Amantadina, Rimantadina	
Substanțe ce interferează cu sinteza proteinelor virale	Interferon, interferon pegylat	

expresie a genelor într-o varietate de tumori solide și boli maligne hematologice și a permis individualizarea tratamentului. Cităm în acest sens aprobarea trastuzumab (Herceptin) pentru tratamentul cancerelor de sân în care se supraexprimă receptorii HER-2/neu și a imatinib pentru tratamentul leucemiei cronice mielogene cu translocatii bcr/abl și a tumorilor stromale gastro-intestinale cu mutații activatoare ale oncogenei celulare c-kit. Metode asemănătoare sunt în curs de evaluare în tratamentul osteoporozei și al bolilor cardiovasculare.

Asistăm la înțelegerea moleculară a rezistenței, care nu este numai consecința prescrierii incorecte sau a lipsei de complianță din partea pacientului. Adeseori, rezistența este rezultatul evoluției populației de quasispecii virale sau a modificărilor celulei gazdă care se adaptează exacerbând pompele de eflux (eliminare) sau reducând permeabilitatea membranei pentru medicament.

Monografia nu tratează exhaustiv nici aspecte de farmacologie, nici cele de posologie, ci încearcă o evaluare obiectivă a calităților și limitelor medicamentelor antivirale actuale.

Autorii țin să mulțumească Dr. Camelia Sultana și Dr. Loredana Manolescu pentru contribuția adusă la această lucrare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Milroy D, Featherstone J.: Antiviral market overview, Nature Reviews/Drug Discovery, 2002, 1, 11-12.
2. Geretti AM, Easterbrook P.: Antiretroviral resistance in clinical practice. Int J STD AIDS 2001, 12:145-53.

Capitolul 1

TRATAMENTUL INFECȚIILOR CU VIRUSURI HERPETICE

1.1. Herpesvirusuri umane. Un număr de 8 herpesvirusuri umane, având drept proprietate comună latența, determină infecții extrem de răspândite, de gravitate variabilă în funcție de virus, de vârsta și imunocompetența subiectului. În cursul infecției acute, floride sau asimptomatice, herpesvirusurile părăsesc locul infecției inițiale și se cantonează în anumite țesuturi unde stabilesc infecții latente pentru tot restul vieții. *Alfa herpesvirinaele (HSV - herpes simplex 1 și 2 și VZV-virusul varicelo zosterian)* au tropism primar pentru piele și mucoase, dar, uneori neurotropism și neuroinvasivitate, având și sediul latenței la nivelul neuronilor senzitivi de pe rădăcina posterioară a nervilor spinali și în nucleii senzitivi ai nervilor cranieni. Complicațiile infecțiilor cu virusuri herpes simplex 1 care reclamă terapie antivirală sunt *keratoconjunctivita herpetică*, cu frecvente ulceratii corneene și *encefalita herpetică* cu mortalitate peste 70%. *Herpes simplex 2* determină *herpesul genital*, o boală cu transmitere sexuală, chiar în condițiile unei excreții virale asimptomatice. În transmitere materno-fetală, HSV 2 determină *herpesul neonatal*, cu afectare multiviscerală severă, ce duce la hepatită necrozantă cu/fără trombocitopenie, coagulopatie diseminată intravasculară și encefalită. *Virusul varicelo-zosterian* se transmite pe cale aerogenă, determinând *varicela*, viroză eruptivă a copilăriei, deosebit de contagioasă. Reactivările virusului latent apar după mai multe decade, sub forma *zonei zoster*. VZV este un virus monotipic ce parazitează numai omul, menținerea lanțului epidemic fiind posibilă numai datorită latenței sale și reactivărilor. Recurențe

severe ale infecțiilor cu alfa herpesvirusuri apar la pacienții imunocompromiși - HIV pozitivi, sau recipienți ai transplantului de organ, sub forma unor afecțiuni respiratorii sau gastrointestinale progresive. Tratamentul cu acyclovir, un analog nucleozidic aciclic, a diminuat marcat severitatea simptomatologiei infecțiilor herpetice și a contribuit la scăderea frecvenței și gravității recurențelor. Alături de acyclovir, se utilizează derivați ai săi cu biodisponibilitate orală superioară, de tipul valacyclovir - ce este convertit în acyclovir, și famciclovir - ce este convertit în penciclovir. Cunoștințele actuale arată că în stare latentă, virusul nu se replică activ și ca urmare nu este susceptibil la acțiunea antivirală a unor medicamente de tipul acyclovirului. Analogii nucleozidici sunt incapabili să elimine o infecție latentă. Totuși, tulpinile rezistente la acyclovir par mai puțin capabile să stabilească infecții latente ca cele susceptibile.

Vaccinul viu atenuat anti varicelo-zosterian este singurul vaccin anti-herpetic indicat în practica pediatrică, deși date recente ridică dubii asupra persistenței protecției. Vaccinarea împotriva altor herpesvirusuri pare dificil de realizat. Două vaccinuri subunitare anti herpes simplex au eșuat în testele clinice. Alternativele vaccinale includ un virus atenuat prin deleție, un virus cu capacitate replicativă scăzută la un singur ciclu, sau un vaccin ADN. Totuși, interesul suscitât de aceste variante se datorează mai mult capacității lor oncolitice, ele urmând să servească ca vectori pentru terapie genică.

Cel mai răspândit *betaherpesvirus* este virusul *citomegalic*- CMV. El se caracterizează prin citopatogenicitate redusă și latență prelungită. CMV are sedii de latență multiple - de la cel clasic - limfocitul T, la organe solide (plămâni, rinichi). Reactivările sunt legate în particular de sarcină și de scăderea imunității gazdei, indusă iatrogen sau secundară infecției cu HIV. Infecția cu CMV este în majoritatea cazurilor asimptomatică, dar poate îmbrăca forme severe la persoanele imunocompromise. Astfel, în cazul *transplantului de organ*, CMV determină o *pneumonie severă*, cu letalitate ridicată (75%), la pacienții

HIV pozitivi determină retinită și encefalopatie, iar la transfuzați o infecție mononucleosis-like. În transmitere materno-fetală, CMV determină boala cu incluzii citomegalice a nou născutului (hepatosplenomegalie, icter, anemie hemolitică) și malformații congenitale severe (microcefalie, retard mental, chorioretinită, anomalii osoase).

Un medicament înrudit structural și farmacologic cu acyclovirul - ganciclovir, și alți doi agenți antivirali - cidofovir și foscarnet, sunt activi în infecția cu CMV. Cidofovirul este recomandat și pentru terapia infecțiilor cu poxvirusuri.

Gama herpesvirusurilor sunt reprezentate de 2 virusuri remarcabile prin capacitatea lor transformantă in vitro și oncogenă in vivo: virusul Epstein Barr (EBV) și virusul Herpetic uman 8 (HHV 8), cunoscut și sub numele de virusul asociat sarcomului Kaposi. EBV are un spectru îngust de gazdă, infectând numai anumite subseturi celulare specializate funcțional. Infecția productivă, dar pasageră a epiteliul orofarinxului determină mononucleoza infecțioasă, infecția neproductivă a limfocitelor B conduce la latență și transformare celulară. Este clar argumentat rolul EBV în oncogeneza in vivo (limfom Burkitt, carcinom nazo-faringian, limfoame nonhodgkiniene, boala limfoproliferativă post transplant) ca și în imortalizarea celulelor in vitro. Sarcomul Kaposi, un cancer de celule endoteliale, determinat de HHV8 este considerat a fi o afecțiune indicatoare pentru SIDA. Noi agenți terapeutici activi pe aceste virusuri cu capacitate oncogenă sunt în curs de evaluare.

1.2. Opțiuni de tratament și profilaxie în afecțiuni de etiologie herpetică. În cele ce urmează redăm o sinteză a opțiunilor de tratament și profilaxie în diferite afecțiuni de etiologie herpetică, detaliile urmând să fie furnizate la prezentarea fiecărui antiviral. Abordările terapeutice optime în infecțiile herpetice post transplant de organ sunt tratate pe larg în capitolul 7, iar tratamentul infecțiilor herpetice la pacienți imunosupresați, în capitolul 8. Capitolul 9 prezintă date despre tulpinile virale rezistente la antiherpeticele uzuale.

Herpes muco-cutanat, la persoane imunocompetente

- ◆ **Tratament de elecție:** Penciclovir cremă 1%, sau aciclovir cremă 5%, aplicată local, odată la 2 ore în timpul zilei, timp de 4 zile.
- ◆ **Tratament alternativ:** Acyclovir, 200 mg per os, de 5 ori pe zi, timp de 5 zile.
- ◆ **Tratament profilactic sau supresiv:** Acyclovir, 200 mg per os, de 5 ori pe zi, înainte și pe durata expunerii la soare, sau la alți factori declanșatori.

Rezultatele cele mai bune se obțin în cazul inițierii precoce a tratamentului, la cei care au simptome de aură. Tratamentul topic este de preferat în cazul leziunilor simple. Tratamentul profilactic și cel supresiv nu se administrează decât în condițiile unor leziuni extinse, recurente, cu reactivări frecvente.

Herpes mucocutanat la pacienți imunosupresați

- ◆ **Tratament de elecție:** Acyclovir, 5 mg/kg intravenos, la fiecare 8 ore, timp de 7 zile.
- ◆ **Tratament alternativ :**
 - Acyclovir, 400 mg per os, de 5 ori pe zi, timp de 10 zile.
 - Valaciclovir, 1 g per os, de 3 ori pe zi, timp de 7 zile.
 - Famciclovir, 500 mg per os de 2 ori pe zi, timp de 7 zile.
- ◆ **Tratament profilactic sau supresiv:**
 - Acyclovir, 400 mg per os, de 3 ori pe zi, timp de 2-3 luni
 - Valaciclovir, 1 g per os, de 3 ori pe zi timp de 2-3 luni
 - Famciclovir, 500 mg per os, de 2 ori pe zi timp de 2-3 luni.

Eficacitatea cidofovirului gel este în curs de evaluare.

Herpes mucocutanat cu tulpini rezistente la acyclovir

- ◆ **Tratament de elecție:** Foscarnet, 40-60 mg/kg intravenos, de 2-3 ori pe zi, 7-21 zile.

Absența răspunsului imediat la acyclovir nu înseamnă obligatoriu infecții cu mutante rezistente. În general, apariția rezistenței este semnalată de absența remisiunii după 7 zile de tratament sau de reactivarea și extinderea leziunilor. Mutantele rezistente sunt în general deficiente în timidin kinază. Tulpinile de HSV rezistente la acyclovir

apar în 5-15% din cazuri la bolnavii imunosupresați sub tratament. Acyclovirul este un virustatic, și la bolnavii imunosupresați prelungirea tratamentului poate produce remisiunea dorită.

Herpes genital - episod inițial

- ♦ **Tratament de elecție:** Acyclovir, 200 mg per os, de 5 ori pe zi sau 400 mg de 3 ori pe zi timp de 10 zile. Dozele pot fi crescute la 400 mg per administrare, la imunosupresați.
- ♦ **Tratament alternativ:** Acyclovir, 5 mg/kg intravenos, la fiecare 8 ore, timp de 5 zile (numai în cazurile severe).

Herpesul genital este o boală cu transmitere sexuală. De aceea pacienții trebuie să beneficieze de counselling privind modul de transmitere și de evoluție al bolii. Datorită posibilității excreției virale asimptomatice, raporturile sexuale protejate trebuie practicate chiar în condițiile absenței leziunilor. De asemenea, pacienții trebuie informați despre posibilitatea unor episoade recurente, despre beneficiile tratamentului și despre riscul transmiterii sexuale și materno - fetale. Efectul tratamentului asupra ratei transmiterii nu este cunoscut.

Herpes genital - episod recurent

- ♦ **Tratament de elecție:** Acyclovir 200 mg per os de 5 ori pe zi sau 400 mg de 3 ori pe zi, timp de 5 zile.
 - Valaciclovir, 500 mg per os de 2 ori pe zi timp de 5 zile
 - Famciclovir, 125 mg per os de 2 ori pe zi timp de 5 zile
- ♦ **Tratament profilactic sau supresiv:**
 - Acyclovir, 200- 400 mg per os, de 2-3 ori pe zi, timp de minim 1 an
 - Valaciclovir, 500 mg-1g per os, o dată pe zi timp de 1 an
 - Famciclovir, 125-250 mg per os, de 2 ori pe zi timp de 1 an.

Supresia este preferabilă tratamentului fiecărui episod simptomatic; dozele zilnice se adaptează individual, la concentrația cea mai mică necesară prevenirii recurențelor. *Nonoxynol 9* - utilizat topic ca gel în combinație cu IFN alfa se aplică în tratamentul recurențelor herpesului genital.

Encefalită herpetică

- ◆ **Tratament de elecție:** Acyclovir, 10-15 mg/kg intravenos, la fiecare 8 ore, timp de 14-21 zile. În ciuda tratamentului, mortalitatea și incidența sechelelor rămân ridicate.

Herpes neonatal

- ◆ **Tratament de elecție:** Acyclovir, 10-15 mg/kg intravenos, la fiecare 8 ore, timp de 14 zile. Morbiditatea și mortalitatea în cazul infecțiilor diseminate rămân ridicate.

Varicelă la pacienți imunocompetenți

- ◆ **Tratament de elecție:** Acyclovir, 20 mg/kg (maxim 800 mg) per os de 4 ori pe zi timp de 5 zile. Tratamentul este recomandat în special adolescenților și adulților.

Varicelă la pacienți imunocompromiși

- ◆ **Tratament de elecție:** Acyclovir, 10 mg/kg intravenos, la 8 ore, timp de 7-10 zile.
- ◆ **Tratament profilactic sau supresiv:** Imunoglobuline anti varicelo-zosteriene, o doză/10 kg intramuscular (maxim 5 doze). Se începe tratamentul cât mai repede posibil, pentru a preveni diseminarea viscerală; imunoglobulinele trebuie administrate în primele 4 zile post expunere.

Herpes zoster la pacienți imunocompetenți

- ◆ **Tratament de elecție:** Valacyclovir, 1 g per os, de 3 ori pe zi, 7 zile, sau Famcyclovir, 500 mg per os, la 8 ore, timp de 7 zile.
- ◆ **Tratament alternativ:** Acyclovir, 800 mg per os, de 5 ori pe zi timp de 7 zile.

Pacienții cu vârste peste 50 de ani și cei cu determinări oftalmice au beneficiile cele mai marcate.

Herpes zoster la pacienți imunosupresați

- ◆ **Tratament de elecție:** Acyclovir, 10 mg/kg intravenos, la fiecare 8 ore, timp de 7 zile.
- ◆ **Tratament alternativ:** Foscarnet (pentru tulpinile rezistente la acyclovir), 60 mg/kg intravenos, de 2-3 ori pe zi, timp de 7-14 zile.

- ♦ **Tratament profilactic sau supresiv:** Acyclovir, 400- 800 mg per os, de 4 ori pe zi timp de pînă la 3 luni.

1.3. ACICLOVIR SODIUM

Aciclovirul (ACV) a fost descoperit de Gertrude Elion, laureata premiului Nobel pentru Medicină în 1988. În 1942, Hitchings și colaboratorii au inițiat la laboratoarele Wellcome studierea detaliată a proprietăților biologice și farmacologice ale analogilor purinelor și pirimidinelor. Ei au urmărit, pe de o parte, elucidarea procesului metabolic complex care conduce la sinteza acizilor nucleici, pe de altă parte, sinteza unor substanțe care să influențeze sinteza acestor compuși la microorganisme sau în celulele tumorale. Unul din primii compuși activi descoperiți a fost sintetizat de Elion: 6-mercaptopurina, analog al adeninei. Principala indicație clinică a 6-mercaptopurinei a fost în leucemiile acute. Derivați ai medicamentului s-au dovedit utili și ca antivirale.

Gertrude Elion și George Hitchings au studiat lanțul metabolic al sintezei acizilor nucleici și au evidențiat rolul blocant al unor antimetaboliți: tioguanina, azathioprina. Ultimul medicament nu este util numai ca citostatic, în leucemii, ci și ca imunosupresor în evitarea reacției de rejecție a grefei. Elion și Hitchings sunt promotorii **chimioterapiei divergente** în care compuși acționând asupra unor reacții diverse din lanțul sintezei acizilor nucleici își potențează activitatea. Descoperirea aciclovirului este urmarea studiilor care au arătat obligativitatea fosforilării în trepte a nucleozidelor pentru a participa la sinteza acizilor nucleici. Virusul herpetic posedă o enzimă - timidinkinaza – care adăunează prima grupare fosfat la nucleozide. Într-o lucrare de referință asupra aciclovirului, Elion menționează următoarele elemente care fac din acest medicament un antiviral ideal:

- ACV monofosfat este obținut exclusiv în urma acțiunii unei enzime virus-codificată: timidinkinaza virusurilor herpetice; fosforilazele celulare nu pot cataliza adăuna primului grup fosfat la molecula de ACV;
- Fosforilazele celulare catalizează numai adăuna celui de al doilea și celui de al treilea grup fosfat (ACV-2P și ACV-3P);

Tratamentul infecțiilor cu virusuri herpetice

- ACV activat sub forma derivatului trifosfat (ACV-3P) inhibă ADN polimeraza virală, fiind mai activ asupra acesteia decât asupra polimerazei celulare;
- Indexul terapeutic foarte bun este urmarea inactivării polimerazei virale la concentrații de mii de ori mai mici decât cele inhibitorii pentru polimeraza celulară;
- ACV monofosfat determină întreruperea prematură a sintezei lanțului prin încorporare în ADN viral progen.

Descoperirea ACV a demonstrat, pentru prima oară, că un compus poate preveni replicarea ADN viral la concentrații mult mai joase decât cele inhibitorii pentru replicarea ADN celular. Ulterior, studiile asupra acestui medicament s-au extins, urmărindu-se posibilitatea inhibării celulelor canceroase transformate în urma integrării unor gene ale virusurilor herpetice. Aceleași studii stau și la baza descoperirii primelor antiretrovirale: inhibitorii nucleozidici ai reverstranscriptazei HIV.

Preparate comerciale de acyclovir

Cale de administrare	Prezentare	Concentrație	Denumire comercială	Producător
ORALĂ	Capsule	200 mg	ZOVIRAX®	Glaxo Wellcome
	Suspensie	200 mg/5 ml	ACYCLOVIR®	Alpharma
		200 mg/5 ml	ZOVIRAX®	Glaxo Wellcome
	Tablete	400 mg	ZOVIRAX®	Glaxo Wellcome
		800 mg		
PARENTERALĂ (Aciclovir Sodium)	Perfuzie intravenoasă în 0.9% NaCl	50 mg/ml	ACYCLOVIR® injectabil	APP
		500 mg/ml	ACYCLOVIR® injectabil	Abbott; APP Bedford; Gensia Sicor
		500 mg /ml	ZOVIRAX®	Glaxo Wellcome
		1 g /ml	ZOVIRAX®	Glaxo Wellcome
		5 mg/ml	ACYCLOVIR® injectabil	ESI Lederle
TOPICĂ	Cremă	5%	ZOVIRAX®	Glaxo Wellcome

Structură și mecanism de acțiune. Aciclovirul este un analog nucleozidic purinic, derivat din guanină, de care diferă structural prin prezența unei catene laterale aciclice. Aciclovirul este disponibil comercial ca sare de sodiu pentru utilizare parenterală și ca bază pentru utilizare orală. Aciclovirul își exercită efectul antiviral pe virusurile herpes simplex (HSV) și varicela zoster (VVZ) prin interferarea sintezei ADN și inhibarea replicării virale. Activitatea antivirală a aciclovirului depinde în principal de conversia intracelulară a medicamentului în **aciclovir trifosfat**. Aciclovirul este convertit în aciclovir monofosfat sub acțiunea timidin-kinazei virus codificate; apoi monofosfatul trece în difosfat sub acțiunea guanilat kinazei celulare și în trifosfat sub acțiunea altor enzime celulare (fosfoglicerat kinaza, piruvat kinaza, fosfoenolpiruvat carboxikinaza). Aciclovir trifosfatul este forma activă farmacologic a medicamentului, funcționând atât ca substrat cât și ca inhibitor preferențial al ADN polimerazei virale. Aciclovir trifosfatul inhibă sinteza ADN-ului alfa herpesvirusurilor competiționând cu deoxiguanozintrifosfatul pentru ADN polimeraza virală (i) și blocând elongația lanțului ADN viral progen prin încorporare în genomul viral (ii). In vitro, Aciclovirul are afinitate de 10-30 ori mai mare pentru ADN polimeraza virală față de α -ADN polimeraza celulară. Studiile in vitro au arătat că aciclovir trifosfatul inhibă parțial și sinteza γ -polipeptidelor virale (proteine tardive, structurale) în celulele infectate cu herpesvirusuri. Aciclovirul nefosforilat sau sub formă de mono- și difosfat au efect minim sau nul asupra ADN polimerazei virale și celulare, și în consecință nu exercită efect antiviral. În celulele neinfectate in vitro, aciclovirul nu este fosforilat decât la nivel minim de enzimele celulare. De aceea, sinteza monofosfatului de aciclovir este etapa limitativă în formarea compusului activ. Formarea mono-, di- și trifosfatului de aciclovir sunt direct proporționale cu concentrația aciclovirului. Se pare însă că aciclovirul poate fi transformat în compus activ și prin alte mecanisme, probabil aparținând gazdei, odată ce exercită acțiune antivirală și împotriva unor virusuri care nu codifică timidinkinaza, de exemplu,

Tratamentul infecțiilor cu virusuri herpetice

virusurile Epstein Barr (EBV) și citomegalic (CMV). Activitatea antivirală a aciclovirului împotriva virusului Epstein Barr poate rezulta din sensibilitatea crescută a ADN polimerazei virale la inhibiția de către concentrații scăzute de aciclovir trifosfat format prin fosforilare de enzimele celulare. Activitatea antivirală împotriva virusului citomegalic rezultă din inhibiția sintezei polipeptidelor virale, deși acest proces necesită concentrații înalte de aciclovir in vitro. Acțiunea antivirală este mai evidentă pe CMV murin decât pe cel uman. *Aciclovirul* are efecte sinergice sau aditive cu interferonul alfa în infecțiile cu herpesvirusuri. Mecanismul implicat pare a fi descreșterea depozitului endogen de dezoxiribonucleotizi trifosfați (în special dGTP), ceea ce crește utilizarea aciclovir trifosfatului.

Indicații

Aciclovir oral - Indicații validate		Indicații nevalidate
♦ Herpes simplex muco- cutanat	În primele episoade, la pacienți cu infecție acută localizată, necomplicată, la adulți și copii >2 ani, imunocompetenți	♦ Infecție herpetică diseminată la nou- născut
♦ Herpes genital		♦ Herpes zoster oftalmic
♦ Herpes-zoster		
♦ Varicela		

Aciclovir parenteral

♦ Herpes simplex muco- cutanat la adulți și copii imunocompromiși
♦ Primoinfecția severă de herpes genital la adulți imunocompetenți
♦ Encefalită herpetică
♦ Infecții herpetice neonatale
♦ Herpes-zoster la adulți și copii imunocompromiși

Posologie. Aciclovirul cremă și preparatele orale se utilizează pentru tratamentul local al infecțiilor muco-cutanate cauzate de virusurile herpes simplex 1 și 2, mai ales în infecțiile primare necomplicate. Crema 5% se aplică 1,25 cm cremă per 2,5 cm² de suprafață afectată, la fiecare 3 ore de 6 ori/zi, timp de 7 zile. Administrarea topică este mai puțin

Tratamentul infecțiilor cu virusuri herpetice

eficientă ca cea sistemică. În această formă de prezentare, aciclovirul nu este eficient în tratamentul sau prevenția infecțiilor cauzate de virusurile latente în neuronii senzitivi din ganglionii spinali.

Mod de administrare

Profilaxia infecțiilor herpetice la pacienți HIV pozitivi, cu recurențe frecvente sau severe și tratamentul cronic de supresie: - la adolescenți și adulți: - la copii:	200 mg x 3/zi sau 400 mg x2/zi, 2-3 luni 80 mg/kg/zi în 3-4 doze, 1-2 luni
Episod inițial de herpes genital - la imunocompetenți - la imunosupresați	200 mg x 5/zi timp de 7- 10 zile, sau 400 mg x 3/zi, timp de 7- 10 zile 400 mg x 5/zi timp de 7-10 zile
Tratamentul intermitent al recurențelor de herpes genital (se începe în primele 2 zile de la apariția leziunilor)	200 mg x 5/zi, timp de 5 zile, sau 400 mg x 3/zi, timp de 5 zile, sau 800 mg x 2/zi, timp de 5 zile
Tratamentul de supresie al episoadelor recurente de herpes genital	400 mg x 2/zi, timp de 1 an, urmat de reevaluare pentru stabilirea ratei recurențelor, individualizat pentru pacient
Episod inițial de infecție herpetică rectală (proctită)	400 mg x 5/zi, timp de 10 zile, sau 800 mg x 3/zi, 7 zile
Tratamentul zonei-zoster - episod acut- la adulți și copii >2 ani, imunocompetenți. <i>Atenție! Tratamentul trebuie inițiat în primele 48 de ore de la debutul rashului</i>	800 mg x 5/zi, timp de 7-21 zile
Tratamentul zonei zoster oftalmice la adulți imunocompetenți. <i>Atenție! Tratamentul trebuie inițiat de preferință în primele 72 de ore, și nu mai târziu de 7 zile de la debut</i>	600 mg x 5/zi, timp de 10 zile
Tratamentul zonei zoster intercostale la adulții cu HIV	800 mg x 5/zi, timp de 7-10 zile

Tratamentul infecțiilor cu virusuri herpetice

Aciclovirul *nu* previne transmiterea infecțiilor HSV și nici recurențele, chiar dacă se aplică în absența semnelor sau simptomelor infecției.

Posologie pentru aciclovirul sodium administrabil parenteral

Tipul afecțiunii	Posologie
Herpes simplex muco- cutanat la pacienți imunocompromiși, cu funcție renală normală (Cl creatinină > 50 ml/min/1,73 m ²) - la adulți și copii >12 ani - la copii <12 ani	5 mg/kg la 8 ore, timp de 7 zile 10 mg/kg la 8 ore, timp de 7 zile
Encefalită herpetică - la adulți și copii >12 ani - la copii între 3 luni și 12 ani <i>N.B. Datorită probabilității recăderilor, unii clinicieni recomandă prelungirea tratamentului parenteral până la 14-21 zile</i>	10 mg/kg la 8 ore, timp de 10 zile 20 mg/kg la 8 ore, timp de 10 zile
Infecții neonatale cu herpes simplex, la copii 0-3 luni Născuți la termen Prematuri	10 mg/kg la 8 ore, timp de 10 zile 10 mg/kg la 12 ore, timp de 10 zile
Primoinfecția severă de herpes genital la adulți și copii >12 ani	5 mg/kg la 8 ore, timp de 5 zile
Infecția cu virus varicelo-zosterian la pacienți imunocompromiși Adulți și copii >12 ani copii <12 ani	10 mg/kg la 8 ore, timp de 7 zile 20 mg/kg la 8 ore, timp de 7 zile

- N.B.*
1. Dozele se exprimă în concentrație de aciclovir
 2. Se recomandă ca la pacienții obezi doza de aciclovir administrată intravenos să fie calculată pe baza greutății ideale!

Farmacologie. Aciclovirul este o pudră cristalină albă solubilă în apă la 25°C, până la 1,3 mg/ml, și în alcool până la 0,2 mg/ml. Sarea de sodiu conține 4,2 mEq Na/g de aciclovir. După reconstituire cu apă sterilă, pentru preparatul injectabil, soluția de aciclovir sodic conține 50

mg aciclovir/ml, are pH $\cong$ 11 (10,5 - 11,6), este clară și incoloră. Aciclovirul sodic este stabil fizico-chimic la 25°C timp de 24 ore când e diluat cu 50-100 ml dintr-o soluție standard de dextroză sau electroliți, disponibilă comercial.

Absorbția aciclovirului din tractul gastro-intestinal pare să fie variabilă și incompletă. Numai circa 10-30% dintr-o doză administrată oral se absoarbe. Creșterea dozei duce la scăderea biodisponibilității, ceea ce, conform afirmațiilor producătorului nu este legat de forma de prezentare (tablete de 200, 400, 800 mg). Vârful concentrației plasmatice este atins la 1,5 - 2,5 ore după administrare orală (tabel1). Farmacocinetica aciclovirului este similară la adulți și copii. Ingestia de alimente nu influențează absorbția medicamentului. Capsulele disponibile comercial și suspensiile pentru administrare orală sunt bioechivalente, o tabletă de 800 mg este bioechivalentul a 4 capsule de 200 mg.

Tabel 1. Concentrația de aciclovir plasmatic, în diferite regimuri terapeutice la pacienți imunocompetenți, respectiv imunosupresați

Schema de tratament	Concentrația de aciclovir (μ g/ml)			
	Imunocompetenți		Imunosupresați	
	Vârf	Total	Vârf	Total
200 mg de 6x/zi	0.83	0.46	0.49-0.56	0.29-0.31
400 mg de 6x/zi	1.21	0.63	1.2	0.62
800 mg de 6x/zi	1.61	0.83	2.8	1.8

Reacțiile adverse (RA) sunt minore. Cele mai frecvente RA asociate administrării orale a aciclovirului sunt de tip *digestiv*: greață (5%), vomă (3%), diaree (2%), constipație (1%). Greața și/sau vărsăturile apar și la 7% din pacienții ce primesc aciclovir parenteral (mai ales în cazurile nespitalizate, în care se administrează doze mari, de 10 mg/kg de trei ori/zi).

RA renale. Creșteri tranzitorii în concentrația serică a creatininei sau ureei și scăderea clearance-ului creatininei apar la 5-10% din

pacienții ce primesc aciclovir parenteral, mai ales în cazul injectării intravenoase sau în cazul perfuziilor cu ritm rapid (<10 minute). Creșterea creatininei serice a fost raportată și în cazul administrării aciclovirului per os. Riscul apariției reacțiilor adverse la nivel renal în cursul administrării aciclovirului parenteral depinde de gradul de hidratare, de asocierea cu alte medicamente nefrotoxice sau preexistența unei boli renale, precum și de rata de administrare a aciclovirului. Precipitarea medicamentului în tubii renali apare după administrarea rapidă sau dacă solubilitatea aciclovirului liber este depășită, ducând la o complicație rară - insuficiență renală. **Atenție: administrarea intravenoasă a aciclovirului trebuie acompaniată de hidratarea abundentă a pacientului!**

RA la nivelul SNC. Administrarea orală a aciclovirului ca terapie supresoare cronică determină cefalee la 2% din pacienți, astenie și parestezii. Rar, tratamentul per os se însoțește de vertij, oboseală, insomnie, iritabilitate sau confuzie, halucinații, somnolență și depresie, acestea din urmă mai accentuate la pacienții vârstnici. Cefaleea și astenia apar la 6-12% din pacienții ce primesc doze mari de aciclovir pentru tratamentul zonei zoster. Rar (la 1% din pacienți), în cazul administrării parenterale se produc efecte de tip encefalopatie cu letargie, obnubilare, tremor, confuzie, halucinații, agitație, convulsii și comă.

RA hematologice. Pacienții imunosupresați ce primesc doze mari de aciclovir pot dezvolta rar purpură trombocitopenică sau sindrom hemolitic uremic. Alte efecte secundare de tip trombocitoză, trombocitopenie, leucopenie, limfopenie, limfadenopatii, coagulare intravasculară diseminată, hipoplazie medulară sunt extrem de rare și tranzitorii.

Alte efecte adverse. Rashul, pruritul, urticaria, vasculita, sunt efecte secundare rar întâlnite. Câte un caz de anafilaxie și, respectiv, sindrom Stevens-Johnson au fost raportate la persoane imunocompromise. Administrarea orală poate fi însoțită de febră, mialgii, artralгии, disfuncții menstruale, adenopatii inghinale, edeme periferice și extrasistole. În cazul administrării parenterale, cel mai frecvent se întâlnesc reacții adverse locale de tipul iritațiilor sau eritemului cutanat,

inflamației și flebitei. Apariția lor este asociată mai ales extravazării soluțiilor de aciclovir cu concentrații mai mari de 8 mg/ml. Mai rar se produc efecte adverse sistemice la nivel renal sau al sistemului nervos central (SNC).

Contraindicații și precauții. Antecedentele neurologice sunt contraindicații absolute, de asemenea se recomandă administrarea cu prudență în insuficiența renală sau în deshidratare, cazuri în care este necesară supravegherea continuă a pacientului. Hipersensibilitatea sau intoleranța la medicament constituie contraindicație absolută pentru administrarea aciclovirului. Eficacitatea și siguranța aciclovirului administrat la copii sub 2 ani nu a fost evaluată.

Pacienții trebuie avertizați asupra riscului transmiterii sexuale a herpesului genital, chiar sub tratament cu aciclovir, datorită posibilei excreții asimptomatice de virus. Terapia supresivă de durată cu aciclovir oral trebuie luată în considerare numai în cazuri bine definite și reevaluată anual. După 1 an de tratament cronic supresiv, medicamentul se întrerupe pentru 1-2 luni și se reia în funcție de frecvența și severitatea simptomelor. Tratamente neîntrerupte timp de 5 ani cu preparate orale de aciclovir au fost raportate fără apariția unor efecte adverse cumulative pe termen lung.

Aciclovirul se administrează cu prudență la pacienți ce primesc alte medicamente nefrotoxice pentru a evita riscul insuficienței renale, iar ajustările dozelor se fac pe baza clearance-ului creatininei. *Administrarea intravenoasă se realizează lent, în perfuzii prelungite peste o oră!*

Precauții legate de sarcină, fertilitate și alăptare. Aciclovirul nu a fost teratogen în studii standard pe sobolani și iepuri, în administrare subcutanată. Medicamentul traversează placenta la om. Administrarea la femeia gravidă se realizează numai în cazuri bine definite în care beneficiul potențial justifică riscul posibil asupra fătului. Administrarea aciclovirului oral la femeia gravidă cu varicelă în trimestrul II/III de sarcină este controversată. Aciclovirul injectabil este recomandat în cazurile de varicelă cu erupție cutanată extinsă, febră ridicată și semne sistemice apărute în cursul sarcinii. La ora actuală nu se cunoaște dacă

administrarea de aciclovir femeii gravide previne apariția sindromului de varicelă congenitală (hipoponderabilitate, hipotrofia membrelor, anomalii oculare, retard mental) la nou născut. Center for Diseases Control and Prevention – Atlanta (CDC) recomandă tratament cu aciclovir per os doar în cazul primului episod de herpes genital apărut în timpul sarcinii. Administrarea de rutină a aciclovirului la femeia gravidă cu istoric de herpes genital recurent NU este recomandată. Terapia intravenoasă cu aciclovir poate fi însă indicată în infecțiile herpetice materne diseminate cu risc vital (encefalită, pneumonie, hepatită).

Date limitate probează distribuția aciclovirului în laptele matern în concentrații mai ridicate ca cele plasmatice și absorbția la sugar. De aceea, administrarea medicamentului în cursul alăptării trebuie realizată cu prudență și numai în cazuri particulare.

Studiile pe termen lung, realizate pe celule transformate in vitro și pe animale de laborator nu au semnalat risc oncogen sau mutagen al aciclovirului. Anomalii cromozomiale au fost observate pe limfocite umane și pe celule din limfoame murine numai la concentrații de cel puțin 25 de ori mai ridicate ca cele terapeutice, din vivo.

Interacțiuni medicamentoase. Nu există interacțiuni majore cu alte medicamente sau cu administrarea alimentelor. Totuși, datorită potențării efectului neurotoxic (amețeală și letargie) se recomandă monitorizarea strictă a pacienților HIV seropozitivi care primesc aciclovir asociat cu zidovudină.

Administrarea concomitentă cu probenecid crește timpul de înjumătățire plasmatic al aciclovirului și scade excreția urinară și clearance-ul renal. Această interacțiune rezultă probabil din inhibiția competitivă a secreției renale a aciclovirului de către probenecid.

In vitro unele acțiuni antivirale sinergice au fost raportate în cazul asocierii aciclovirului cu interferon și cu agenți antifungici de tipul amfotericinei B și ketoconazolului. Importanța clinică a acestor asocieri nu a fost încă stabilită.

1.4. FAMCICLOVIR

Structură și mecanism de acțiune. Famciclovirul este un antiherpetic de generație recentă, analogul 6-deoxi-diacetil al penciclovirului. Prin deacetilare în tractul gastrointestinal și oxidare în ficat (la poziția 6 a inelului purinic) famciclovirul este transformat în penciclovir. Forma activă este penciclovir trifosfatul, care are o semiviață lungă, ceea ce face compusul activ chiar la o singură administrarea zilnică. Penciclovirul este similar structural ganciclovirului, de care diferă prin prezența unei punți metilen în eterul părții aciclice a moleculei de riboză. Penciclovir trifosfatul inhibă ADN polimeraza virală. Metabolismul și mecanismul său de acțiune sunt similare aciclovirului, singura diferență fiind dată de faptul că nu determină obligatoriu stoparea elongării lanțului de ADN.

Mod de administrare. Famciclovirul este disponibil sub formă de tablete filmate, administrabile per os, cu concentrații de substanță activă de 125 mg, 250 mg, 500 mg. Denumirea comercială este **FAMVIR®**, producător Novartis. Famciclovirul este recomandat în herpes genital, în cazul infecțiilor recurente; în infecțiile cu herpes simplex (HSV1 sau 2), cu localizări muco-cutanate, precum și în herpes zoster, inclusiv la imunosupresați și bolnavi cu infecție HIV.

Tratamentul se începe în toate situațiile în primele 24-72 ore de la debutul simptomelor sau semnelor premonitorii. Ca și aciclovirul, famciclovirul nu previne apariția nevralgiei postherpetice, dar scade semnificativ, în proporții similare celor raportate pentru aciclovir, durata medie a nevralgiei, mai ales la pacienții peste 50 ani.

În cazul herpesului genital, eficiența este maximă dacă se începe tratamentul în primele 6 ore de la apariția simptomelor caracteristice. Famciclovirul este la fel de eficient ca aciclovirul administrat oral în ceea ce privește timpul de vindecare, rezoluția simptomelor și oprirea excreției de virus în herpesul genital. Pacienții trebuie avertizați că famciclovirul

nu realizează vindecarea herpesului genital și nici nu previne transmiterea sexuală.

Pentru terapia de supresie a herpesului genital recurent se recomandă doze de 125 –250 mg la 12 ore, timp de un an. Aceeași doză este recomandată în terapia de supresie sau în cea profilactică a infecțiilor herpetice recurente, frecvente sau severe, la adulții și adolescenții HIV pozitivi, pe perioade mai lungi de timp. Posologia variază în funcție de capacitatea funcției renale apreciată prin clearance-ul creatininei (CIC). Datorită eliminării complete din plasmă a metabolitului activ – penciclovir – în cursul hemodializei, producătorul recomandă administrarea după fiecare ședință de dializă a unei doze de famciclovir după cum urmează:

- 250 mg la pacienți cu herpes zoster;
- 250 mg la pacienți HIV pozitivi cu infecții herpetice mucocutanate recurente;
- 125 mg la pacienți cu herpes genital recurent.

Pentru infecția acută, la bolnavii imunocompetenți, se pot prescrie următoarele doze:

Clearance Creatinină	Doza	Interval între prize	Durata tratamentului
>60 ml/min	500 mg	8 ore	7 zile
40-59 ml/min	500 mg	12 ore	7 zile
20-39 ml/min	500 mg	24 ore	7 zile
<20 ml/min	250 mg	24 ore	7 zile

Pentru tratamentul episoadelor recurente de herpes genital, dozele sunt mai mari la imunosupresați:

Clearance Creatinină	Doza la imunocompetenți	Doza la imunosupresați	Interval între prize	Durata tratamentului
>40 ml/min	125 mg	500 mg	12 ore	5-7 zile
<39 ml/min	125 mg	500 mg	24 ore	5-7 zile
<20 ml/min	125 mg	250 mg	24 ore	5-7 zile

Utilizarea famciclovirului este în curs de evaluare în monitorizarea pacienților cu *hepatita B cronică* (250 – 500 mg de 3 ori/zi) și în controlul recurențelor infecțiilor cu VHB la primitorii transplantului de ficat.

Farmacologie. Famciclovirul este metabolizat la nivel hepatic în penciclovir. Biodisponibilitatea medicamentului nu este afectată la pacienții cu boli hepatice compensate (hepatită cronică, abuz cronic de alcool; ciroză biliară primitivă). Biodisponibilitatea orală a famciclovirului este de 77%; iar semiviata plasmatică de 2 ore. Biodisponibilitatea orală a penciclovirului este modestă, la ora actuală neexistând decât preparate topice. Semiviata intracitoplasmatică a penciclovir-trifosfatului este de 7–20 ore (după datele obținute in vitro). Famciclovirul se elimină renal prin filtrare glomerulară și secreție tubulară.

Efecte adverse. Durerile de cap, greața, diareea sunt previzibile, mai ales la bolnavii cu insuficiență hepatică. De altfel, famciclovirul poate interacționa cu alte medicamente care sunt oxidate de ficat. La animalele de laborator s-au raportat pentru famciclovir efecte mutagene și carcinogene.

1.5. VALACICLOVIR HIDROCLORID

Structură chimică și mecanism de acțiune. Valaciclovir este esterul l-valină al aciclovirului. Acțiunea sa antivirală se instalează ulterior hidrolizei în peretele intestinal și/sau în ficat la aciclovir și apoi la aciclovir trifosfat - metabolitul activ. Modificările structurale față de aciclovir determină creșterea absorbției la nivelul tractului gastro-intestinal și mărirea concentrației plasmatice de metabolit activ. Acțiunea inhibitoare se exercită atât in vivo cât și in vitro pe virusurile herpes simplex 1 și 2, virusul varicelo-zosterian (VZV) și virusul citomegalic (CMV), după mecanismul de acțiune prezentat la aciclovir.

Mod de utilizare. Valaciclovir hidroclohid se prezintă sub formă de tablete a 500 mg și 1 g de administrabile per os, denumire comercială: **VALTrex®**, producător *Glaxo SmithKline*. Valaciclovirul administrat

per os este utilizat în tratamentul herpesului zoster acut, localizat, la adulți imunocompetenți. Se recomandă 1-3 g de valaciclovir pe zi, în 3 doze egale la fiecare 8 ore, timp de 7 zile. Terapia trebuie inițiată la cel mai precoce semn de herpes zoster, de preferință până în 48 de ore de la debutul simptomelor. Nu s-a dovedit eficacitatea tratamentului inițiat mai târziu de 72 de ore de la debutul exantemului. Utilizarea valaciclovirului la pacienții imunocompromiși și/sau în tratamentul herpesului zoster diseminat poate fi de asemenea luată în considerare. La copii și adolescenți până în 18 ani nu a fost stabilită eficacitatea și siguranța medicamentului.

Valaciclovirul se poate utiliza și pentru tratamentul cronic supresiv sau în scopul profilaxiei infecțiilor HSV la nivelul tegumentelor și mucoaselor la adulții infectați HIV și la adolescenții care au recurențe frecvente sau severe ale infecției cu HSV; se recomandă doza de 500 mg de două ori pe zi.

Valaciclovirul trebuie utilizat cu precauție la pacienții care primesc și alți agenți potențial nefrotoxici, deoarece aceștia pot crește riscul disfuncției renale. La pacienții cu afectare renală, dozele și/sau frecvența administrării valaciclovirului trebuie modificate în relație cu gradul de afectare renală. Deoarece valaciclovirul se elimină prin hemodializă, este necesară administrarea unei doze suplimentare de valaciclovir după fiecare perioadă de dializă. La pacienții cu ciroză moderată - diagnosticată prin biopsie - sau cu afectare hepatică severă, dar fără ascită, trebuie avut în vedere reducerea ratei de conversie a valaciclovirului la aciclovir.

Valaciclovirul este, de asemenea, utilizat în tratamentul episoadelor inițiale și recurente ale infecțiilor herpetice de la nivelul tractului genital, la adulții imunocompetenți. Doza uzuală de valaciclovir este de 500 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile. Pacienții trebuie sfătuiți să înceapă tratamentul la apariția primului semn sau simptom. Pentru supresia cronică a episoadelor recurente de herpes genital la pacienții adulți imunocompetenți, doza de valaciclovir per os este de 1 g, o dată pe

zi. Nu există date în privința eficacității și siguranței administrării valaciclovirului per os mai mult de un an în tratamentul cronic supresor al herpesului genital recurent.

Pentru tratamentul episoadelor inițiale de herpes genital la pacienții imunocompromiși, doza de valaciclovir este de 1 g de două ori pe zi, timp de 10 zile. Pentru tratamentul episoadelor inițiale, respective, al celor recurente, de herpes genital la adulții imunocompetenți cu afecțiuni renale, sunt recomandate următoarele doze:

Clearance creatinină (ml/minut/1,73 mp suprafață corporală)	Doza de valaciclovir		Ritm de administrare
	Episod inițial	Episod recurent	
> 30	1 g	500 mg	o data la 12 ore
< 10- 29	500 mg - 1 g	500 mg	o data la 24 ore

Reacții adverse. Administrarea valaciclovirului determină relativ frecvent dureri de cap, greață și mai rar dismenoree, amețală, oboseală, anorexie, constipație/diaree.

Contraindicații semnificative pentru administrarea valaciclovirului sunt: infecția HIV în stadiu avansat; transplantul de măduvă osoasă și transplantul renal. Administrarea trebuie făcută cu prudență în prezența unor afecțiuni renale.

1.6. VIDARABINA

Structură și mecanism de acțiune. Vidarabina este un nucleozid purinic obținut prin fermentarea culturilor de *Streptomyces antibioticus*. Substanța chimică se prezintă sub formă de monohidrat (9 H-purino-6 amino-9beta-D-arabino-furanosil monohidrat) și este cunoscută și ca adenin arabinozid sau Ara A. Mecanismul exact al activității antivirale a vidarabinei nu a fost elucidat, dar se pare că inhibă etapele timpurii ale replicării virale. Vidarabina are activitate antivirală in vitro pe HSV 1 și 2; VZV, CMV, virusul vaccinia; VHB. Vidarabina este inactivă împotriva variolei major (virusul smallpox); adenovirusurilor și altor virusuri ADN sau ARN; ca și pe bacterii și fungi. Vidarabina este foarte

puțin încorporată în molecula de ADN viral. Efectul său antiviral este în parte dependent de răspunsul imun la gazdei, deși vidarabina nu este imunomodulatoare. Un analog al său fluorinat, rezistent la deaminare - fludarabin fosfatul- **FLUDARA**®, este utilizat ca agent antineoplazic în leucemia leucocitară cronică.

Mod de utilizare. Vidarabina se comercializează sub denumirea de **VIRA A**®. Este un unguent oftalmic cu 3% vidarabină monohidrat într-un amestec de 60:40 petrolum solid:lichid. Se administrează local, în sacul conjunctival inferior, de 5 ori pe zi la interval de 3 ore, în tratamentul topic al keratoconjunctivitei acute și al keratitei epiteliale recurente cauzate de virusurile herpes simplex 1 și 2. Se administrează unguent oftalmic în sacul conjunctival inferior. Tratamentul se întrerupe dacă după 7 zile nu apar semne de ameliorare, sau dacă după 21 de zile nu se observă reepitelizarea completă. Pentru prevenirea recurențelor, unguentul se aplică încă o săptămână de la vindecarea completă, în doze mai scăzute (de 2 ori pe zi). Infecțiile corneene pot răspunde la tratamentul cu vidarabină în 2-4 zile și se pot vindeca complet în 1-3 săptămâni. Vidarabina este eficientă în tratamentul topic al bolii recurente la pacienții cu intoleranță sau cu rezistență la trifluridină sau iodoksiuridină. Vidarabina nu este eficientă în inflamațiile corneene care urmează keratita cu HSV și nu are efect asupra vascularizației, pierderii progresive a vederii sau altor leziuni provocate de infecțiile recurente.

Farmacologie. Vidarabina este o pulbere albă cristalină, cu solubilitate în apă de aproximativ 0,45 mg/ml la 25°C. Absorbția sistemică nu se produce în urma aplicării locale a medicamentului. Vidarabina este rapid deaminată, posibil la nivel cornean, de adenzin deaminază, la metabolitul său major *ara-hypoxantina* (ara-HX). Ara-HX are activitate antivirală, dar mult diminuată comparativ cu vidarabina. În urma aplicării vidarabinei local la nivelul globului ocular – la pacienții cu leziuni epiteliale corneene - se pot detecta în umoarea apoasă urme ale medicamentului și ale ara-HX. La pacienții cu cornee normală se pot detecta numai urme de ara-HX în umoarea apoasă.

Reacții adverse. Arsurile, mâncărimile și iritația ochiului afectat sunt cele mai frecvente efecte adverse ale terapiei locale cu vidarabină; mai pot apărea lăcrimarea, senzația de corp străin, injectarea conjunctivei, keratita punctată superficială, durerea, fotofobia, ocluzia punctiformă și sensibilitatea. Ca și alte unguente oftalmice, vidarabina poate produce scăderea temporară a acuității vizuale. Rar, s-au mai raportat: uveită, edem stromal, glaucom secundar, deficite trofice, vascularizare corneană.

În keratita superficială cu herpes simplex, vidarabina trebuie utilizată numai sub strictă supraveghere a oftalmologului. Deși utilizarea simultană a vidarabinei cu un corticosteroid poate avea efect benefic în infecțiile severe, corticosteroizii trebuie utilizați cu precauție și pacientul trebuie monitorizat cu atenție, datorită riscului de progresie accelerată a bolii. De asemenea trebuie luate în considerare efectele adverse oculare induse de corticoterapie (creșterea presiunii intraoculare, glaucom, cataractă). Spre deosebire de tratamentul topic cu ioddeoxiuridină, vidarabina are toxicitate celulară mai redusă în cursul regenerării epiteliului cornean.

Deși penetrarea vidarabinei în globul ocular este scăzută, medicamentul trebuie utilizat în timpul sarcinii doar dacă există posibilitatea infecției fătului. În urma aplicării locale de vidarabină este practic imposibil ca medicamentul să ajungă în circulația sistemică. Totuși, datorită potențialului teratogen demonstrat la animalul de laborator, tratamentul trebuie întrerupt în cursul sarcinii. Eficiența și siguranța administrării vidarabinei în practica pediatrică nu a fost stabilită.

S-a raportat că administrarea locală și parenterală de vidarabină este teratogenă la animale. Experimentele in vitro au arătat că vidarabina poate fi incorporată în ADN-ul mamiferelor și poate induce mutații în celulele liniei germinale. In vitro, medicamentul a determinat rupturi și aberații cromozomiale direct proporționale cu doza administrată. Cu toate acestea, datorită dozei scăzute administrate oftalmic, solubilității reduse a

unguentului și eliminării rapide din sacul conjunctival, administrarea topică a vidarabinei este considerată sigură.

1.7. GANCICLOVIR

Structură chimică și mecanism de acțiune. Ganciclovir (GC) este un analog nucleozidic al guaninei, înrudit structural și farmacologic cu aciclovirul, de care diferă prin adăugarea unui al 2-lea grup hidroximetil în poziția C2 a lanțului aciclic al inelului de riboză. Această modificare duce la o activitate inhibitorie crescută pe virusul citomegalic (CMV) și la o selectivitate mai joasă pentru ADN-ul viral.

GC este activ în principal pe virusul citomegalic uman, dar și pe alte herpesvirusuri: HSV1 și 2, HHV6, EBV, VZV, CMV murin și de hamster. Acțiunea antivirală a ganciclovirului depinde de conversia sa intracelulară în GC trifosfat. Etapa limitativă este formarea monofosfatului, produs în celulele infectate cu HSV1, HSV2 sau VZV sub acțiunea timidin-kinazei virale. Virusurile EBV și CMV nu au timidin kinază, astfel încât se pare că o deoxiguanosin-kinază celulară, găsită în citosol și mitocondrii, ar fi responsabilă de conversia în forma activă. În celulele infectate cu CMV au fost detectate concentrații crescute de deoxiguanosin kinază de origine mitocondrială, ceea ce sugerează că virusul poate induce producția enzimei. De asemenea, în aceste celule o protein kinaza codificată de gena UL97 a CMV poate fi responsabilă de fosforilarea inițială a ganciclovirului. Fosforilările ulterioare se produc sub acțiunea unor kinaze celulare (guanilat-kinaza; fosfoglicerat kinaza; nucleosid difosfat kinaza). Spre deosebire de aciclovir, GC pare să fie sensibil la fosforilarea de către enzime celulare, mai ales în celule neinfectate, cu rată de diviziune rapidă (de exemplu, în celulele măduvei osoase).

S-a sugerat că activitatea crescută a GC comparativ cu aciclovirul împotriva virusului citomegalic rezultă dintr-un catabolism mai lent al GC trifosfat de către fosfatazele intracelulare. In vitro, 60-70% din concentrația inițială intracelulară de GC rămâne constantă 18 h după

înlăturarea medicamentului din mediul de cultură, determinând un efect inhibitor prelungit. De asemenea, fosforilarea GC la mono și difosfat în celule infectate cu HSV și CMV este mai rapidă ca cea a aciclovirului. Este important de precizat că GC nu elimină o infecție herpetică latentă stabilită.

Ganciclovirul își exercită efectul antiviral interferând sinteza ADN-ului viral prin competiție cu deoxiguanosinele ce urmează a fi încorporate în lanțul progen de ADN viral. Forma activă, fosforilată, a GC fie interferează elongarea lanțului de ADN viral, fie se încorporează în ADN-ul viral ca un fals nucleotid și creează un ADN mutant, incapabil de replicare. Aparent GC trifosfat nu are nici un efect asupra sintezei ARNm sau a proteinelor virale. Medicamentul inhibă și a ADN polimeraza celulară, dar la concentrații mult mai înalte decât cele necesare pentru inhibiția ADN polimerazei virale.

Ganciclovirul pare să aibă în principal acțiune virustatică, nu virucidă. In vitro, după înlăturarea medicamentului din mediul de cultură, sinteza ADN viral este reluată. Administrarea medicamentului la șoareci neinfecțati, ca și la cei infectați cu virusul CMV murin în doze echivalente cu dozele terapeutice uzuale la om, a determinat scăderea imunității mediate celular. Acest fapt este demonstrat de lentoarea apariției hipersensibilității întârziate, și ca urmare, de prelungirea duratei de supraviețuire a allogrefelor de piele.

Mod de utilizare. Ganciclovirul este recomandat în tratamentul și profilaxia bolii citomegalice, în tratamentul de inducție și menținere al retinitei cu citomegalovirus, și în poliradiculopatii de etiologie CMV. Medicamentul se prezintă sub două forme comerciale:

- pentru uz oral, sub formă de bază, capsule a 250 mg sau 500 mg; denumirea comercială: **CYMEVENE® (POVIDONE)**, producător Roche;

- pentru uz parenteral, ca sare monosodică (GC sodium), pulbere pentru injectarea intravenoasă, concentrație 50 mg/ml, denumire comercială **CYTOVENE® intravenos**, producător Roche.

Tratamentul de inducție în retinita CMV, pentru adulți sau copii mai mari de trei ani, cu funcție renală normală (Clearance creatinină – CIC 70 ml/minut) constă în administrarea GC intravenos, 5mg/kc la 12 ore, pe o perioadă de 14 - 21 zile. Doza maximă admisă de ganciclovir (GC) este de 6 mg/Kc în perfuzie lentă timp de o oră.

Tratamentul de menținere în retinita CMV se realizează la adulți fie intravenos, administrându-se 5 mg/kc/zi, 7 zile pe săptămână; fie oral, 1 g de trei ori pe zi, după mese. La copii se administrează 30 mg/kc de trei ori pe zi. Ganciclovirul se poate administra și intraocular sau în implant.

Terapia de menținere se administrează pe toată durata imunosupresiei (tot restul vieții la pacienții cu SIDA). Progresia bolii sau recurențele apărute în timpul terapiei de menținere indică necesitatea unei noi cure de inducție.

În 2002 a fost introdus un nou derivat produs de compania Roche - valganciclovir (**VALCYTE®**), un ester valină al ganciclovirului, cu biodisponibilitate mult crescută (60%, comparativ cu doar 6-9 % pentru ganciclovir). Astfel, pacienții cu retinită CMV acută vor lua doar două tablete de Valcyte de 2 ori pe zi; iar cei cu tratament de menținere, 2 tablete o dată pe zi .

Tratamentul infecției CMV cu alte localizări (pneumonii, colite etc) este similar cu cel indicat pentru retinita CMV. Prevenirea bolii CMV la subiecții infectați cu HIV se face cu 1 g GC administrat oral de 3 ori pe zi după mese, iar la sugari cu 30 mg/kc de trei ori pe zi.

Prevenirea bolii active CMV la primitorii de transplant se face cu GC iv, 5 mg/kc la 12 ore timp de 7 -14 zile.

Durata tratamentului depinde de durata imunosupresiei (pentru allogrefa de maduvă până la 100-120 zile, pentru transplant hepatic, 90 zile).

Posologia GC la bolnavi cu insuficiență renală. Se recomandă scăderea dozei de GC intravenos în funcție de Clearance-ul creatininei (CIC), după cum urmează:

Tratamentul infecțiilor cu virusuri herpetice

CIC (ml/min)	Doza GC mg/kg	Interval (ore)
50-69	2.5	12
25-49	2.5	24
10-24	1.25	24
<10 sau hemodializați	1.25	de 3 ori săptămânal

La pacienții cu hemodializă se administrează GC intravenos în zilele în care se face hemodializa, imediat după aceasta. Terapia de menținere se face cu jumătate din dozele de mai sus.

Farmacologie. GC este o pudră albă, cristalină, liofilizată. Ganciclovirul este slab absorbit din tractul gastrointestinal, în procent de doar 7%, după administrare orală. Biodisponibilitatea GC administrat oral crește la administrarea concomitentă de alimente (concentrația de echilibru crește de la 0,85 la 0,96 $\mu\text{g/ml}$; timpul până la atingerea concentrației de vârf crește de la 1,8 la 3 ore).

Ganciclovirul se administrează per os în doze de 500 mg la 3 ore de 6 ori/zi sau 1 g de 3 ori/zi, cu biodisponibilitate echivalentă.

Modul preferat de administrare al medicamentului este cel intravenos: 5 mg/kg la 12 ore în perfuzie continuă de 1 oră.

GC pare a se concentra în rinichi și, semnificativ mai puțin, în plămâni, ficat, creier și testicule. Concentrațiile atinse în plămâni și ficat sunt de 99%, respectiv 92% din cele obținute în circulația sistemică. Concentrațiile atinse în creier, ochi și țesut grăos sunt mai scăzute ca cele sanguine. Concentrații măsurabile de GC persistă pentru minim 30 de ore în stomac, ficat și intestin la animale. Se pare că la pacienți cu funcție renală normală ce primesc 3-15 mg GC/kg/zi intravenos, în doze multiple, nu se produce acumularea medicamentului.

Ganciclovirul este legat de proteinele plasmatică în proporție de 1-2%. Volumul de distribuție al medicamentului administrat intravenos atinge, în concentrații de echilibru, 32,8 - 44,5 l/1,73 m^2 la pacienți cu funcție renală normală. Medicamentul are distribuție oculară bună după administrare intravenoasă.

Ganciclovirul traversează bariera hematoencefalică. Concentrația în LCR post administrare intravenoasă a fost în medie 41%, iar cea din țesutul cerebral a fost în medie 38% din concentrația plasmatică corespunzătoare.

Concentrația plasmatică de GC descrește în manieră bifazică. La adulți cu funcție renală normală $T_{1/2\alpha}$ în faza de distribuție inițială este 0,23 - 0,76 ore, iar $T_{1/2\beta}$ în faza terminală, de eliminare este 2,5 - 3,6 ore. Timpul de înjumătățire după administrare orală este 4,8 ore. Timpul de înjumătățire pentru eliminare din umoarea vitrească, după injectare intravitrească, este 13,3 ore la pacienții cu retinită citomegalică. Medicamentul nu are eliminare extrarenală, 90 - 99% dintr-o doză administrată intravenos fiind eliminată nemetabolizată în urină. Excreția renală se face în principal prin filtrare glomerulară, și în mai mică măsură prin secreție tubulară. După administrarea orală a unei doze de 1 g de GC marcat radioactiv, 86% din doză a fost găsită în materiile fecale și 5% în urină.

Clearance-ul plasmatic total al GC la adulți cu funcție renală normală și alterată

Clearance creatinină (ml/min per 1,73m ²)	Clearance ganciclovir
>80	170-203
79-50	128
49-25	57
<25	30

Reacții adverse. Insuficiența renală, numărul absolut de neutrofile sub 500/mm³ și numărul absolut de trombocite sub 25 000/mm³, sunt contraindicații absolute pentru administrarea ganciclovirului. Cele mai frecvente reacții adverse asociate administrării de ganciclovir sunt granulocitopenia și trombocitopenia.

Neutropenia (număr absolut de neutrofile mai mic de 1000/mm) apare la 25-50% dintre pacienți și se instalează rapid după inițierea tratamentului (săptămâna 1 sau 2), dar nu este exclusă posibilitatea

instalării tardive. Scăderea dozei de ganciclovir sau oprirea tratamentului este urmată de creșterea neutrofilelor după 3-7 zile, uneori și mai mult. Pacienții cu SIDA par a fi mai expuși riscului de a dezvolta neutropenie comparativ cu alți bolnavi imunocompromiși.

Gradul neutropeniei pare a fi corelat cu doza de GC administrat intravenos. Dacă apare o neutropenie severă (sub $500/\text{mm}^3$) sau dacă numărul de neutrofile nu crește la scăderea dozei de medicament, se oprește tratamentul până la revenirea neutrofilelor la minim $750/\text{mm}^3$. Se poate, de asemenea, asocia *Sargramostin* (factorul de stimulare a coloniilor granulo-monocitare: GM-CSF).

Trombocitopenia (numărul de plachete mai mic de $50\,000/\text{mm}^3$) apare la aproximativ 20% dintre pacienții tratați cu GC, mai frecvent la cei cu număr de trombocite mai mic de $100\,000/\text{mm}^3$ înaintea tratamentului. Pacienții imunosupresați post transplant par a fi mai susceptibili la trombocitopenie față de bolnavii SIDA. Tratamentul cu GC trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite scade sub $25\,000/\text{mm}^3$ și poate fi reluat când se observă revenirea la normal a măduvei osoase. În condiții de toxicitate medulară importantă se poate înlocui GC intravenos cu GC intravitros (deși experiența e limitată în acest domeniu) sau cu foscarnet administrat sistemic. Mecanismul neutropeniei și trombopeniei pare a fi activarea medicamentului de către enzimele celulei gazdă și inhibarea sintezei ADN în celulele cu ritm înalt de diviziune, cum sunt celulele sanguine. Eritrocitele sunt mai puțin influențate de efectul toxic al GC (în vitro se observă numai inhibarea formării coloniilor granulo-monocitare).

GC poate determina *dezlipire de retină*, apărută probabil datorită subțierii retinei din cauza țesutului necrozat care se elimină și a lichidului de edem ce se resoarbe. Dezlipirea de retină poate apărea la 30% din pacienții cu retinită CMV tratați cu GC și, mai frecvent, la pacienții cu SIDA, probabil datorită răspunsurilor inflamatorii anormale apărute la acești bolnavi, ce determină incapacitatea producerii de țesut cicatricial rezistent.

Administrarea soluției de GC intravitros, nu a produs efecte oculotoxice evidente la pacienții cu retinita CMV, în ciuda pH-ului său crescut (aproximativ 11). Totuși, pot apărea reacții locale ca senzație de corp străin, mici hemoragii conjunctivale sau vitroase și ocazional cicatrici conjunctivale, indurații ale sclerei sau endoftalmie stafilococică.

Efecte adverse asupra *sistemului nervos central* pot apărea la 5-17% dintre pacienți. Efectele neuro-psihice mai frecvente sunt: confuzia, migrenele, agitație, halucinații, coșmaruri, nervozitate sau anxietate, amețeli, hiper - sau hipoestezie, astenie, tremor intențional, reflexe anormale, ataxie, parestezii, psihoze, somnolență, convulsii sau comă.

La nivel *gastrointestinal* GC poate determina greață, vărsături, diaree, anorexie, hemoragii gastrointestinale și dureri abdominale. Afectarea hepatică, (tradusă prin creșterea testelor funcționale hepatice: TGO, TGP, GGT - gamma-glutamil-transpeptidaza-, fosfataza alcalină) poate apărea la 2-3% dintre pacienții cu boală citomegalică tratați cu GC. Aceste efecte hepatice pot fi însă datorate și implicării ficatului în boală de bază (sindrom colestatic prin stenoză papilară cu sau fără colangită sclerozantă).

Afectarea *funcției renale* poate apărea relativ frecvent la pacienții cu transplant tratați cu GC pentru prevenirea infecției CMV, în special în condițiile asocierii cu ciclosporină sau amfotericină B.

Efectele locale la administrarea GC intravenos sunt relativ frecvente: inflamații, flebite sau durere la locul injectării, datorate probabil pH-ului crescut al soluției intravenoase. Iritații severe pot apărea dacă GC este injectat intramuscular sau subcutanat.

Alte efecte adverse (apărute la 1-2% dintre pacienți) includ: febră, erupții cutanate, edeme, mialgii, greață, aritmii cardiace, hiper - sau hipotensiune, hipoglicemie, dispnee, alopecie, prurit.

Mutageneză și carcinogeneză. GC este potențial mutagen în teste in vivo și in vitro și, de asemenea, potențial carcinogen la animale. Deși relevanța pentru patologia umană nu este complet cunoscută, trebuie luat

în considerare acest risc, versus beneficiul terapeutic al medicamentului, mai ales la copii. Potențialul de producere a mutațiilor este proporțional cu doza de GC administrată. GC administrat intravenos are efect teratogen la iepuri (retard de creștere, anoftalmie sau microftalmie, aplazie pancreatică sau hepatică, hidrocefalie), iar la șoareci are efect embriotoxic. GC poate produce la bărbați inhibiția temporară sau permanentă a spermatogenezei cu apariția de morfologii anormale ale spermatozoizilor și poate scădea fertilitatea la femei. Este de așteptat ca GC să aibă efecte teratogene și/sau embriotoxice și la om, astfel încât tratamentul în timpul sarcinii este contraindicat.

Nu se știe sigur dacă GC se distribuie în laptele uman, dar la șoareci acest fenomen se produce, astfel încât alăptarea trebuie oprită în timpul tratamentului și încă 72 de ore după ultima doză de GC.

Precauții. GC are toxicitate înaltă (observată pe studii clinice și pe animal), mai ales asupra măduvei osoase, astfel că în timpul terapiei intravenoase cu GC trebuie ca numărul de neutrofile și trombocite să fie determinat de 2-3 ori pe săptămână, sau chiar în fiecare zi în cazurile în care pacientul a avut episoade de leucopenie în antecedente sau dacă numărul inițial de neutrofile este sub $1000/\text{mm}^3$, precum și la hemodializați.

Administrarea GC parenteral trebuie asociată cu o hidratare corespunzătoare a pacientului, deoarece medicamentul este eliminat aproape în întregime pe cale renală. Aceasta impune și determinarea creatininei serice și a clearance-ului de creatinină cel puțin o dată pe săptămână în timpul tratamentului și ajustarea dozei funcție de *rezultat* (vezi datele prezentate la farmacologie). Trebuie, de asemenea, evitată asocierea cu alte medicamente nefrotoxice (ciclosporina, amfotericina B).

Datorită posibilității de progresie și/sau de recurență a retinitei citomegalice, controale oftalmologice trebuie făcute minim la 6 săptămâni în timpul și după întreruperea tratamentului.

Eficacitatea și siguranța tratamentului oral sau parenteral cu GC la copiii sub 13 ani nu sunt foarte bine stabilite, dar efectele adverse

Tratamentul infecțiilor cu virusuri herpetice

imEDIATE par a fi similare cu cele întâlnite la adulți. Totuși, datorită potențialului carcinogen pe termen lung și a reacțiilor adverse asupra reproducerii, acest medicament trebuie folosit cu extremă precauție la copii.

Interacțiuni medicamentoase. Asocierea Zidovudinei cu GC crește riscul de toxicitate asupra măduvei osoase prin efect aditiv sau sinergic, aparând astfel neutropenii severe, anemii, pancitopenii prelungite. Nu este recomandată asocierea celor două medicamente, iar dacă aceasta este absolut necesară trebuie atent supravegheată hemoleucograma. Ca alternativă se poate încerca administrarea GC intravitros pentru retinita CMV, această formă de prezentare neavând efecte sistemice.

Didanozina cu GC. Deoarece efectele mielotoxice ale didanozinei sunt mult mai scăzute, asocierea celor două medicamente este de preferat celei dintre zidovudină cu GC. Se pare că toxicitatea medulară a asociației didanozina + GC nu este mai mare decât cea a fiecărui medicament în parte. GC nu are efecte asupra farmacocineticii didanozinei. Totuși, studii in vitro au indicat faptul că GC antagonizează activitatea antiretrovirală atât a didanozinei cât și a zidovudinei.

Foscarnet cu GC. Foscarnetul produce efecte antivirale aditive sau sinergice cu GC in vivo sau in vitro împotriva CMV sau virusului herpes simplex 2. Mai mult, asocierea celor două medicamente poate fi eficientă în tratamentul infecțiilor cu CMV rezistente la fiecare dintre cele două medicamente luate separat. Deși incidența anemiei, ca reacție adversă a combinației Foscarnet + GC este mai mare decât cea apărută după utilizarea unică a GC, nu impune întreruperea terapiei combinate.

Probenecid cu GC. Excreția GC pare a fi în principal realizată prin filtrare glomerulară, dar o mică parte se elimină și prin secreție tubulară, astfel că probenecidul sau alte medicamente similare pot interfera clearance-ul și excreția GC.

Imunomodulatori. Asocierea GC cu agenți imunosupresori (azathioprin, ciclosporina, corticoizi) poate necesita scăderea dozei sau

întreruperea GC, datorită supresiei medulare sau supresiei imune. Combinația GC + agenți imunomodulatori (imunoglobuline iv.) are rezultate diferite, dar este în general eficientă la pacienți cu pneumonie cu CMV apărută post transplant medular.

Asocierea *interferonului uman recombinant* cu GC in vitro a indicat activitate antivirală sinergică asupra HSV1 și HSV2, asupra virusului variceloa-zosterian și asupra CMV. Interferonul alfa și beta au efect sinergic intens cu GC, iar cel gama doar modest.

Asocierea GC cu *medicamentele nefrotoxice* (ciclosporina, amfotericina B), a fost urmată de creșterea creatininei serice, impunând monitorizarea atentă a funcției renale.

Imipenem și Cilastatin. După asocierea GC cu unul dintre aceste medicamente pot apărea convulsii generalizate, care se remit de obicei la întreruperea medicamentelor (în caz contrar este foarte probabil ca ele să se datoreze encefalitei și nu asocierii medicamentoase).

Alte medicamente. Administrarea concomitentă a GC cu medicamente ce inhibă replicarea celulelor cu rată mare de diviziune (spermatogonia, celulele din măduva osoasă, din stratul germinal al mucoasei gastrice sau al pielii) poate avea toxicitate crescută. Astfel de medicamente sunt: dapsona, pentamidina, pirimetanina, fluocitosina, vincristina, vinblastina, doxorubicina, amfotericina B, cotrimoxazol, analogii nucleozidici. Este indicată evaluarea corectă a necesității acestor asocieri.

1.8. CIDOFOVIR

Structură și mecanism de acțiune. Cidofovirul este un nucleotid purinic aciclic sintetic, analog al citosinei. Din punct de vedere structural, diferă de aciclovir și ganciclovir prin substituția unui oxigen din legătura fosfoesterică cu carbonul proximal al nucleotidului. Prezența grupării fosfonat determină capacitatea medicamentului de a fi fosforilat de enzimele celulare la metabolitul activ, fără fosforilare inițială virus dependentă. Pirimidin nucleosid monofosfat kinaza celulară convertește

cidofovirul la cidofovir monofosfat, iar alte enzime celulare îl transformă în cidofovir difosfat. Acesta din urmă este metabolitul activ. Acțiunea sa de inhibare a replicării virale se exercită prin inhibiția competitivă a ADN polimerazei virale, prin încorporare în lanțul de ADN progen și stoparea elongării acestuia. Acțiunea inhibitorie este înalt selectivă datorită afinității mult crescute față de ADN polimeraza virală comparativ cu enzima celulară. Spectrul de acțiune este larg, cuprinzând virusurile herpetice – herpes simplex 1 și 2, varicelo-zosterian, citomegalic, Epstein Barr, precum și pox-, adeno-, papiloma- și polioma-virusurile. Datorită capacității sale de a fi transformat în metabolit activ fără intervenția kinazelor virale, cidofovirul își exercită acțiunea și pe tulpinile de herpesvirusuri rezistente la aciclovir și pe tulpinile de citomegalovirus rezistente la ganciclovir.

Mod de utilizare. Cidofovir este indicat în retinita citomegalică (CMV) la pacienți cu SIDA. Eficiența cidofovirului pentru tratamentul retinitei CMV la pacienți neinfecțati cu HIV sau în tratamentul infecțiilor extraoculare, congenitale sau neonatale cu CMV, nu a fost stabilită.

Medicamentul este disponibil sub formă administrabilă parenteral, în perfuzie intravenoasă, cu concentrație de 75 mg de cidofovir anhidru/ml. Denumirea comercială este **VISTIDE®**, producător Gilead Sciences. Administrarea locală – injecții intravitroase - este contraindicată de producător, fiind asociată cu toxicitate oculară potențială. O nouă formulare pentru administrare intra-vitroasă este în curs de evaluare.

În tratament de inducție se administrează 5 mg/kg în perfuzie cu rată constantă timp de o oră, o dată pe săptămână, 2 săptămâni consecutiv. În tratament de întreținere se indică perfuzie cu rată constantă de 5 mg/kg timp de 1 h; o dată la două săptămâni. Cidofovirul induce stabilizarea și/sau ameliorarea manifestărilor oculare. Cu toate acestea, retinita va reapare sau va progresa la întreruperea tratamentului, și câteodată chiar în condițiile menținerii acestuia, odată cu progresia

imunosupresiei induse de HIV. În cazul recăderilor succesive, intervalul dintre acestea se micșorează, în ciuda tratamentului de întreținere.

Reacții adverse. Cele mai frecvente reacții adverse induse de cidofovir sunt nefrotoxicitate, neutropenie și proteinurie. La 20% din pacienții aflați în trialuri clinice cu doze de întreținere de cidofovir s-a înregistrat neutropenie ($<500/\text{mm}^3$). De aceea, se recomandă efectuarea leucogramei în cursul tratamentului. Alături de neutropenie contraindicații semnificative sunt prezența unei disfuncții renale severe și a acidozei. Administrarea concomitentă cu alți agenți potențial nefrotoxici (amfotericina B; aminoglicozide; foscarnet; antiinflamatorii nonsteroidieni; pentamidina i.v.; vancomicina) este contraindicată și se recomandă o pauză de minim 7 zile între întreruperea acestor medicamente și administrarea cidofovirului.

La pacienții cu vârste peste 60 ani funcția renală trebuie atent monitorizată, atât înainte cât și după instituirea terapiei cu cidofovir, datorită scăderii ratei filtrării glomerulare. Pentru a minimiza riscul nefrotoxicității, tratamentul se inițiază doar la persoane cu funcție renală adecvată în condițiile următorilor parametrii: creatinina serică $<1,5 \text{ mg/dl}$; clearance creatinină $>55 \text{ ml/min}$; proteinurie $<100 \text{ mg/dl}$. În cazul unei creșteri a creatininei serice peste limita normală cu $0,3\text{--}0,4 \text{ mg/dl}$, doza de cidofovir se va reduce la 3 mg/kg , cu rata și frecvența uzuală. Dacă creatinina serică crește cu $0,5 \text{ mg/dl}$ peste limita normală sau proteinuria crește la 3+, administrarea cidofovirului va fi întreruptă. La pacienți cu proteinurie 2+ și creatinina serică stabilă, funcția renală va fi monitorizată atent. Proteinuria este un semn timpuriu de nefrotoxicitate indusă de cidofovir. La 2% din pacienți s-a semnalat sindromul Fanconi și câteodată insuficiență renală acută, uneori necesitând dializa. Un alt factor important este hidratarea adecvată a pacienților. Aceștia trebuie să primească cel puțin 1 litru de NaCl 0,9 % în perfuzie i.v. cu 1-2 ore înaintea administrării de cidofovir. La pacienții ce pot tolera lichide suplimentare, se va administra un al 2-lea litru de NaCl 0,1% concomitent sau imediat după perfuzia de cidofovir; a 2-a perfuzie de ser

fiziologic va fi administrată pe durata a 1-3 ore. Hidratarea adecvată are semnificație particulară la pacienții cu diaree cronică, cu sindrom de wasting datorat infecției HIV și la cei cu ingestie scăzută de lichide. Tot pentru reducerea riscului nefrotoxicității se recomandă terapia concomitentă cu probenecid. Cidofovirul se secretă tubular la nivel renal, astfel încât probenecidul reduce riscul nefrotoxicității prin scăderea concentrării cidofovirului la nivelul celulelor tubulare proximale. Doza recomandată de probenecid este de maxim 4 g, administrată astfel: 2 g cu 3 ore înaintea dozei de cidofovir; urmată de 2 doze a câte 1 g administrate la 2 și respectiv 8 ore după terminarea perfuziei cu cidofovir. Este contraindicată administrarea cidofovirului la pacienți cu istoric de hipersensibilitate severă la probenecid sau la alte derivate de sulfonamide. Ingestia de alimente înaintea fiecărei doze de probenecid poate reduce riscul greței sau vărsăturilor asociate cu probenecidul; la fel administrarea unui antiemetic. În general, pacienții aflați sub terapie antiretrovirală pot continua antiretroviralele în timpul administrării cidofovirului. Totuși, pentru că probenecidul scade clearance-ul zidovudinei, aceasta din urmă va fi întreruptă, fie se va reduce doza cu 50%, dar numai în cursul administrării cidofovirului.

Alte examene care servesc pentru monitorizarea pacienților sub cidofovir sunt măsurarea presiunii intraoculare, monitorizarea acuității vizuale și a apariției unor semne de uveită sau irită. Pacienții care dezvoltă uveită trebuie să primească tratament adecvat cu corticosteroizi topici și eventual tratament cicloplegic. Tratamentul cu cidofovir nu se întrerupe în aceste cazuri.

Pacienții trebuie avertizați că terapia cu cidofovir nu realizează vindecarea completă a retinitei și că boala poate progresa în timpul sau la oprirea tratamentului. De asemenea, trebuie menționată posibilitatea apariției unor manifestări extraoculare ale infecției cu CMV, în ciuda tratamentului cu cidofovir. Cidofovirul pare să fie eficient și la pacienții care nu tolerează foscarnetul sau ganciclovirul. Cidofovirul a fost utilizat cu succes și pentru tratamentul infecțiilor herpetice (HSV1 și 2)

rezistente la aciclovir. În cazul pacienților care nu răspund la tratamentul cu cidofovir trebuie luată în considerare posibilitatea apariției unor tulpini rezistente.

1.9. FOSCARNET SODIUM

Structura chimică și mecanism de acțiune. Foscarnetul (acidul fosfonoformic) este un analog organic al pirofosfatului anorganic. Foscarnetul formează un complex cu ADN polimeraza virală, la locul de legare al pirofosfatului, prevenind clivarea acestuia din nucleozidele trifosfatate și blocând extensia ulterioară a lanțului de ADN viral. Este un agent antiviral neînrudit chimic cu alte medicamente antiherpetice, care inhibă direct ADN polimeraza virală.

Mod de utilizare. Foscarnet este considerat medicamentul de elecție pentru tratamentul de inducție și de susținere în retinita cu citomegalovirus la persoanele cu SIDA. Foscarnet poate fi asociat cu ganciclovirul în cazul eșecului monoterapiei. Medicamentul, comercializat sub denumirea de **FOSCAVIR®**, producător Astra Zeneca, se prezintă sub formă de soluție perfuzabilă intravenos, cu concentrație 24 mg/ml.

Pacienții cu infecții severe cu alfa herpesvirusuri (HSV, VZ), tulpini rezistente la aciclovir, precum și pacienții imunodeprimați cu infecții herpetice beneficiază de administrarea a două perfuzii pe zi cu foscarnet în doză de 40 mg/Kgc, până la vindecarea clinică.

Toxicitatea renală a foscarnetului implică adoptarea unei posologii diferite în funcție de clearance-ul creatininei (ClC). Astfel, la adulții cu funcție renală normală, pentru terapia de inducție se folosesc 60 mg/Kgc, în perfuzie lentă, minimum o oră. Perfuzia se repetă la fiecare 8 ore timp de 14-21 zile. Alternativ se poate administra și în perfuzie la câte 12 ore, în acest caz doza per perfuzie crescând la 90 mg/Kgc. Terapia de menținere constă în administrarea a 90-120 mg/Kgc, o singură perfuzie zilnic.

Tratamentul infecțiilor cu virusuri herpetice

Pentru adulții cu afecțiuni renale doza se calculează în funcție de clearance-ul creatininei (CIC), după următorul tabel:

CIC (ml/min/ kg)	Doza de inducție pentru infecții HSV	Doza de inducție pentru infecții CMV	Doza de menținere pentru infecții CMV
1.4	40 mg la 12 ore	60 mg la 8 ore	90 mg zilnic
1-1.4	30 mg la 12 ore	45 mg la 8 ore	70 mg zilnic
0.8-1	20 mg la 12 ore	50 mg la 12 ore	50 mg zilnic
0.6-0.8	35 mg zilnic	50 mg la 12 ore	80 mg la 2 zile
0.5-0.6	25 mg zilnic	40 mg zilnic	60 mg la 2 zile
0.4-0.6	20 mg zilnic	35 mg zilnic	50 mg la 2 zile
<0.4	Nu se recomandă	Nu se recomandă	Nu se recomandă

N.B. CIC este calculat după formula: CIC (per kg) la bărbat = $(140 - \text{vârsta în ani}) / 72 \times \text{creatinina serică}$; CIC (per kg) la femeie = $0.85 \times \text{CIC la bărbat}$.

Reacții adverse. Foscarnet are o toxicitate înaltă și trebuie administrat numai în cazuri justificate. Deoarece afectarea funcției renale este principalul efect advers, în timpul tratamentului cu Foscarnet trebuie atent monitorizat nivelul creatininei, și trebuie asigurată o hidratare corespunzătoare. Bolnavii care au primit perfuzii cu peste 1 litru ser fiziologic sau dextroză 5% au mult mai rar tulburări renale. Tratamentul insuficienței renale apărute după foscarnet constă în hemodializă. Trebuie subliniat că hidratarea corectă înaintea începerii tratamentului previne nefrotoxicitatea. Leziunile anatomo-patologice renale determinate de foscarnet constau în necroza tubulară sau nefrita interstițială. Rareori, depozite de cristale pot apare în glomeruli. Mai puțin frecvent foscarnet determină efecte adverse metabolice și hidro-electrolitice. Scăderea concentrației serice a calciului, magneziului, potasiului, fosforului poate determina tulburări de ritm cardiac sau fenomene neurologice mergînd pînă la convulsii. De aceea, ionograma trebuie efectuată periodic.

Tulburările hematologice nu sunt datorate mielotoxicității drogului, ci modificărilor renale sau metabolice. Alte efecte adverse notabile sunt cele oculare (durere, conjunctivită, diplopie), dermatologice (de tip eruptiv) și efecte locale (flebite). Acestea din urmă pot fi evitate prin administrarea unei doze perfuzabile neiritante (maximum 12 mg/ml).

Foscarnet are efecte toxice genetice in vitro și in vivo la șoareci. Rareori, în cursul tratamentelor prelungite, a fost descrisă apariția unor formațiuni de tip limfom. Nu există studii adecvate care să demonstreze teratogenitatea. Totuși, la animal au fost probate anomalii scheletice, iar concentrația drogului în lapte depășește de trei ori concentrația plasmatică. Aceste date contraindică administrarea foscarnetului în sarcină, lactație și în perioada fetală.

Interacțiuni medicamentoase.

Datorită toxicității renale și modificării ionogramei Foscarnetul se asociază cu extremă prudență cu alte substanțe care pot determina modificări ale calcemiei sau care scad filtrarea tubulară renală. Efecte nefrotoxice pot apare la asocierea cu aminoglicozidele, cu amfotericinele, cu inhibitorii de proteaze retrovirale.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Acosta EP., Fletcher CV.: Valacyclovir.: Ann Pharmacother, 1997, 31, 185-91.
2. Brocklehurst P., Roberts T.: Should acyclovir prophylaxis be used in late pregnancy in women with recurrent genital herpes infection? How to use a clinical decision analysis. Genitourin Med, 1997, 73, 314-5.
3. Burnham TH, ed. Antiherpes virus agents In Drug Facts and Comparisons., 2002, 1409-1415.
4. Cundy KC Clinical pharmacokinetics of the antiviral nucleotide analogues cidofovir and adefovir. Clin Pharmacokinet, 1999, 36,127-43.

5. Dekker CL., Prober CG.: Pediatric uses of valacyclovir, penciclovir and famciclovir. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1079-81.
6. De Luca A., Giancola ML., Ammassari A., et al.: Cidofovir added to HAART improves virological and clinical outcome in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS*, 2000, 14, 117-21.
7. Dworkin RH., Nagasako EM., Johnson RW., et al.: Acute pain in herpes zoster: the famciclovir database project Pain, 2001, 94, 113-9.
8. Eriksson S., Munch-Petersen B., Johansson K., Eklund H.: Structure and function of cellular deoxyribonucleoside kinases. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59:1327-46.
9. Fobelo MJ., Corzo Delgado JE., Romero Alonso A., et al.: Aseptic meningitis related to valacyclovir. *Ann Pharmacother*, 2001, 35, 128-9.
10. Garcia A., Garcia S., Sanchez JA., et al.: Valaciclovir in the treatment of initial infection by genital herpes virus: comparative study. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin*, 2001, 19, 15-8.
11. Griffiths P.: Update on herpesvirus infections. *J R Coll Physicians Lond*, 1998, 32, 199-202.
12. Grose C., Wiedeman J: Generic acyclovir vs. famciclovir and valacyclovir. *Pediatr Infect Dis J*, 1997, 16, 838-42.
13. Izzedine H., Mercadal L., Aymard G., et al.: Neurotoxicity of valacyclovir in peritoneal dialysis: a pharmacokinetic study. *Am J Nephrol*, 2001, 21, 162-4.
14. Kay TD., Hogan PG., McLeod SE., et al.: Severe irreversible proximal renal tubular acidosis and azotaemia secondary to cidofovir. *Nephron*, 2000, 86, 348-9.
15. Kesson A.: Management of neonatal herpes simplex virus infection. *Paediatric Drugs*, 2001, 3, 81-90.
16. Kimberlin DW.: Advances in the treatment of neonatal herpes simplex infections. *Rev Med Virol*, 2001, 11, 157-63.

Tratamentul infectiilor cu virusuri herpetice

17. Kimberlin DW., Lin C., Jacobs RF., et al.: Safety and efficacy of high-dose acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics* 2001; 108:230-8.
18. Kimura H.: Prophylaxis and treatment of alpha herpesvirus infection-vaccine Nippon Rinsho, 2000, 58, 928-32.
19. Leung DT., Sacks SL.: Current recommendations for the treatment of genital herpes. *Drugs*, 2000, 60, 1329-52.
20. Marcelletti JF.: Synergistic inhibition of herpesvirus replication by docosanol and antiviral nucleoside analogs. *Antiviral Res*, 2002; 56: 153-66.
21. Patel R., Barton SE., Brown D., et al.: European guideline for the management of genital herpes *Int J STD AIDS*, 2001, 12 Suppl 3, 34-9.
22. Portilla J., Boix V., Roman F., et al.: Progressive multifocal leukoencephalopathy treated with cidofovir in HIV-infected patients receiving highly active anti-retroviral therapy. *J. Infect*, 2000, 41, 182-4.
23. Saint-Leger E., Fillet AM., Malvy D., et al.: Efficacy of cidofovir in an HIV infected patient with an acyclovir and foscarnet resistant herpes simplex virus infection *Ann Dermatol Venereol*, 2001, 128, 747-9.
24. Stein GE.: Pharmacology of new antiherpes agents: famciclovir and valacyclovir. *J Am Pharm Assoc*, 1997, NS37, 157-63.
25. Thackray AM., Field HJ.: Effects of famciclovir and valacyclovir on herpes simplex virus type 1 infection, latency, and reactivation in mice: how dissimilar are study results? *J Infect Dis*, 2000, 181, 1517-8.
26. Tod M., Lokiec F., Bidault R., et al.: Pharmacokinetics of oral acyclovir in neonates and in infants: a population analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45: 150-7.
27. Tyring SK., Beutner KR., Tucker BA., et al. Antiviral therapy for herpes zoster: randomized, controlled clinical trial of valacyclovir

and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older. Arch Fam Med, 2000, 9, 863-9.

28. Vander Straten M., Carrasco D., Lee P., et al.: A review of antiviral therapy for herpes labialis. Arch Dermatol, 2001, 137, 1232-5.

Capitolul 2

TRATAMENTUL GRIPEI

2.1. Grupele de risc pentru infecția gripală. Gripa este o infecție virală cu contagiozitate mare ce determină un nivel ridicat de mortalitate și morbiditate (anual este afectată peste 20 % din populația globului). De regulă, infecția gripală se vindecă după câteva zile, însă tusea și astenia pot persista până la 2 săptămâni. Rata infecției este foarte ridicată la copii, dar manifestări severe și cazuri letale au fost înregistrate la pacienții vârstnici și la cei cu boli cronice pulmonare sau cardiace. De asemenea, complicațiile infecției gripale pot fi redutabile: pneumonii virale sau bacteriene secundare, encefalopatie, mielopatie transversală, sindrom Reye, miozită, miocardită, pericardită. Gripa nu este o boală de neglijat nici în rândul adulților sănătoși, având în vedere costurile ridicate impuse de numărul mare de consultații, zilele de spitalizare, prețul medicației simptomatice și pierderile datorate absenteismului de la locul de muncă.

Problemele de sănătate publică datorate gripei nu se rezumă numai la generarea de epidemii sau pandemii severe. Recent, virusurile gripale aviare (A/H1N5, A/H2N9) au fost incluse între germenii cu potențial bioterorist. De aceea se fac eforturi coordonate în vederea unei monitorizări adecvate a infecției, atât prin vaccinare, cât și prin administrarea de medicamente antivirale specifice.

Datorită mării variabilități antigenice a virusurilor gripale, vaccinurile antigripale trebuie reactualizate și readministrate anual. Reasortarea segmentelor genomice și selecția permanentă de virusuri cu mutații în glicoproteinele anvelopei reprezintă principalele cauze ale

emergenței continue de noi tulpini cu potențial epidemic. Vaccinul administrat în prezent este un vaccin inactivat, trivalent, subunitar, conținând hemaglutininele a 2 tulpini gripale A și a unei tulpini gripale B, corespunzând tulpinilor circulante în fiecare nou sezon. Grupele de risc pentru care se recomandă vaccinarea în fiecare an sunt prezentate în tabelul 2.1. Vaccinarea este indicată în special în vederea evitării consecințelor grave ale infecției: pneumonii, afectări neurologice, insuficiență cardiacă congestivă, otită medie la copii, spitalizare și deces. Per ansamblu, utilizarea vaccinului a determinat scăderea riscului de spitalizare și de apariție a pneumoniilor cu 50-60 %, și scăderea cu peste 80 % a riscului de deces post infecție gripală. Un studiu realizat în Japonia a estimat că vaccinarea antigripală în proporție de peste 70% a copiilor de vârstă școlară poate realiza controlul circulației virusului la nivelul întregii comunități.

Tabel 2.1. Grupele de risc pentru care se recomandă vaccinarea antigripală

Persoane cu risc înalt de complicații • adulți > 65 ani • copii între 6-18 luni • pacienți instituționalizați • adulți și copii cu boli cardiace și pulmonare cronice (inclusiv astm) • adulți și copii cu boli metabolice cronice, disfuncții renale, hemoglobinopatii, imunosupresie (inclusiv cei HIV pozitivi) • femeile gravide în trimestrul III de sarcină
Persoane care pot transmite infecția gripală celor cu risc de complicații • personalul medico-sanitar • angajații instituțiilor psihiatrice și cei ce îngrijesc bolnavi cronici • membrii familiilor persoanelor la risc
Persoane la care vaccinarea poate fi recomandată • persoane care călătoresc în zone cu epidemii de gripă • persoane implicate în servicii comunitare esențiale • copiii din grădinițe și școli, studenții, militarii

Nivelul de protecție post-vaccinare depinde de gradul de suprapunere al tulpinilor virale circulante cu antigenele conținute în

vaccin, cât și de răspunsul imun al persoanei vaccinate (vârstă și imunocompetență). Vaccinul administrat în 2001-2002 conține două tulpini de virusuri gripale tip A- A/H3N2 (A/Moscow/10/99-like) și A/H1N1 (A/NewCaledonia20/99-like) și o tulpină de virus gripal B-(B/Sichuan/379/99-like). Un nou recombinant între tulpinile gripale A - de tip H1N2 - a fost frecvent izolat în sezonul epidemic 2001-2002, dar din fericire, a fost neutralizat de anticorpii induși postvaccinare.

Utilizarea adjuvanților sau a lipozomilor ca vehicule pentru administrarea vaccinurilor poate crește eficiența vaccinării. Dezvoltarea unui vaccin viu atenuat, cu tulpini reci, pare de asemenea promițătoare. Acesta prezintă avantajul imunizării porții de intrare, inducând un răspuns imun local de tip IgA, pe lângă cel sistemic. Formulări destinate administrării intranazale, cresc gradul de acceptare a vaccinului, mai ales în utilizarea pediatrică. Studiile în curs evaluează nivelul de protecție indus de vaccinul viu precum și riscul reasortării tulpinilor vaccinante cu cele sălbatice sau al reversiei primelor la virulență.

2.2. Rolul medicamentelor antigripale în strategia anti-pandemică.

Medicamentele antivirale utilizate în terapia sau profilaxia gripei constituie o opțiune importantă, dar nu un substitut al vaccinării antigripale.

Tabelul 2.2. Grupe țintă pentru administrarea medicamentelor antigripale

Administrare profilactică
• Persoane nevaccinate, cu risc de complicații severe • Persoane cu risc care au fost vaccinate după începerea epidemiei (2 săptămâni pentru cei > 9 ani; 6 săptămâni pentru cei < 8 ani) • Persoane cu risc, vaccinate, în condițiile în care tulpinile vaccinale diferă antigenic de cele epidemice • Persoanele imunocompromise • Persoane nevaccinate care îngrijesc sau sunt membrii familiei persoanelor la risc • Pacienții și personalul din instituții psihiatrice sau de boli cronice
Administrare terapeutică
• Persoane la risc care dezvoltă infecții gripale confirmate virusologic • Persoane cu forme severe, complicate de boală

Tratamentul gripei

Există patru medicamente aprobate pentru tratamentul gripei:

Amantadina (SYMMETREL®) - introdusă în clinică în 1976 și **rimantadina (FLUMADINE®)** - introdusă în clinică în 1993. Ambele preparate sunt *inhibitori ai decapsidării virusurilor gripale A*, blocând activitatea proteinei virale M2.

Zanamivir (RELENZA®) și **oseltamivir (TAMIFLU®)** - introduse în clinică în 1999 sunt *inhibitori ai neuraminidazei virusurilor gripale atât de tip A cât și B*.

În toate scenariile privind strategia combaterii pandemiilor gripale, antiviralele constituie un element important al luptei antiepidemice. Păstrarea unor stocuri strategice din aceste medicamente este de dorit. O sinteză a modului de administrare a medicamentelor indicate în tratamentul și/sau profilaxia infecțiilor gripale este prezentată în tabel:

Medicament	AMANTADINA (Symmetrel®)	RIMANTADINA (Flumadine®)	ZANAMIVIR (Relenza®)	OSELTAMIVIR (Tamiflu®)
V. gripal inhibat	A	A	A și B	A și B
Administrare	oral (tb., cps., sirop)	oral (tb., sirop)	inhalatii orale	oral (cps.)
Doza uzuală pentru tratament	Copii 1-9 ani: 4.4-8.8 mg/kg/zi (nu se depășesc 150 mg/zi)	Copii < 14 ani: neaprobat	Copii < 7 ani: neaprobat	Dozele la copii: <15 kg: 30 mg bid 15-23 kg: 45 mg bid 23-40 kg: 60 mg bid > 40 kg 75 mg/zi
	Adulți și copii > 10 ani: 100 mg bid	Adulți și copii > 14 ani: 100 mg bid	Adulți și copii > 7 ani: 10 mg bid	Adulți și copii > 13 ani: 75 mg bid
Doza uzuală pentru profilaxie	Copii 1-9 ani: 5 mg/kg/zi, (nu se depășesc 150 mg/zi)	Copii < 10 ani: 5 mg/kg/zi (nu se depășesc 150 mg/zi)	Neaprobat	Copii < 13 ani: neaprobat
	Adulți și copii > 10 ani: 100 mg bid	Adulți și copii > 10 ani: 100 mg bid	Neaprobat	Adulți și copii > 13 ani: 75 mg/zi

Bid= de două ori pe zi

2.3. INHIBITORII DECAPSIDARII VIRUSURILOR GRIPALE DE TIP A

Structură și mecanism de acțiune. Cei doi reprezentanți ai acestei clase sunt **AMANTADINA**, comercializată sub numele de **Symmetrel®** (tablete și sirop - *producător Endo Pharmaceuticals*) sau Amantadine HCl generice (capsule și sirop) și **RIMANTADINA**, comercializată sub numele de **Flumadine®** (tablete și sirop- *producător Forest Laboratories*).

Amantadina hidroclohid este o amină cu un inel de 10 atomi de carbon. Rimantadina hidroclohid este un omolog creat prin inserția unei punți de carbon metilat între grupul amino și inelul de 10 atomi de carbon. Ambele medicamente inhibă replicarea virusurilor gripale A, prin blocarea canalul ionic al proteinei virale M2, reducând astfel efectul acesteia asupra decapsidării și modificării pH-ului din celulele infectate.

Mod de utilizare. Ambele medicamente se administrează oral, în primele 24-48 ore de la debutul simptomatologiei infecției acute cu virusul gripal de tip A. Nu există nici o dovadă clinică în privința eficienței celor două medicamente în infecția cu virusurile gripale B. Tratamentul se întrerupe după stabilizarea clinică, în general la 24 - 48 ore după dispariția simptomatologiei, deoarece există riscul apariției de mutante rezistente la amantadină și rimantadină. Totuși, pacienții imunocompromiși pot avea nevoie de o perioadă mai lungă de tratament.

Amantadina și rimantadina se administrează în scop terapeutic la adulți și copii cu vârsta peste 1 an. De asemenea, se utilizează și pentru profilaxia infecției cu virus gripal la subiecți cu vârste peste 1 an, în cazul amantadinei, respectiv, peste 13 ani, în cazul rimantadinei. Pentru profilaxia infecției acute cu virus gripal tip A în epidemii se administrează amantadina cât mai curând posibil de la recunoașterea debutului și se continuă cel puțin două săptămâni după finalul epidemiei. De asemenea, în cursul epidemiilor de gripă, cele două medicamente pot fi administrate două săptămâni post vaccinare antigripală, în ideea profilaxiei până la apariția anticorpilor protectori. Copiii vaccinați pentru

prima dată în viață pot avea nevoie de profilaxie cu amantadină 6 săptămâni după prima doză de vaccin. Când vaccinarea este contraindicată se recomandă profilaxia cu amantadină pe perioada epidemiei, cu o durată de maxim 6-12 săptămâni.

Amantadina hidrocilorid mai este utilizată și în reacții extrapiramidale induse medicamentos, în tratamentul tuturor formelor de sindrom parkinsonian (incluzând tipurile postencefalitic, idiopatic și aterosclerotic) cât și pentru ameliorarea simptomatologiei parkinsoniene induse de intoxicarea cu monoxid de carbon sau de medicația antipsihotică (ex. fenotiazinele).

Doze pentru adolescenți și adulți până în 65 de ani cu funcție renală normală. Pentru profilaxia sau tratamentul simptomatic al gripei de tip A necomplicată, doza de amantadină hidrocilorid, respectiv de rimantadină este de 200 mg zilnic. Se poate administra ca doză unică sau în două prize a câte 100 mg. Administrarea în două doze este de preferat, pentru că reduce efectele adverse la nivelul SNC. Se recomandă reducerea dozei de amantadină la pacienții cu insuficiență cardiacă, edeme periferice, hipotensiune ortostatică sau funcție renală alterată.

Doze geriatrice. Pentru că funcția renală se alterează odată cu vârsta, s-au raportat mai frecvent efecte adverse ale tratamentului cu amantadină la pacienții vârstnici. Doza recomandată la pacienții de peste 65 de ani, chiar fără afectare renală cunoscută, este de numai 100 mg odată pe zi. Deoarece femeile au în general o suprafață corporală mai mică decât bărbații, mai ales după 65 de ani, ele sunt predispuse efectelor adverse chiar și la doza de 100 mg/zi.

Doze pediatrice. La copii cu vârste între 1-9 ani, doza recomandată este de 4,4-8,8 mg/kg/ zi, (în medie 5 mg/kg/zi); fără a se depăși 150 mg/zi. La copii între 9-12 ani, se recomandă pentru profilaxia și tratamentul gripei de tip A necomplicate 100 mg amantadină hidrocilorid de două ori pe zi.

Posologie în afecțiunile renale. La pacienții cu afecțiuni renale, dozele de amantadina hidrocilorid trebuie reduse semnificativ. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru a recunoaște prompt reacțiile adverse și

a reduce sau întrerupe medicația după cum e necesar. Hemodializa contribuie foarte puțin la eliminarea amantadinei.

Farmacologie. Ambele medicamente se absorb rapid și aproape complet. Farmacocinetica este mai avantajoasă la amantadină. Nivelul concentrației plasmatice maxime este jumătate la rimantadină față de amantadină, iar timpul în care aceasta este atinsă este dublu. Amantadina are biodisponibilitate orală înaltă > 90%, și timp de înjumătățire plasmatic 10-31 ore la adulții tineri. La persoanele cu vârste peste 60 de ani, concentrațiile plasmatice atinse la administrarea unor doze similare sunt de circa 3 ori mai mari decât la adulții tineri, iar timpul de înjumătățire plasmatic este cu 12 ore mai lung, ceea ce explică frecvența reacțiilor adverse. Amantadina este eliminată intactă prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. Farmacocinetica alterată la adulții vârstnici pare a se datorita declinului funcției renale. Rimantadina se absoarbe la fel de bine ca amantadina, are timp de înjumătățire plasmatic 25-36 ore, iar 75% din medicament este metabolizat hepatic, în principal prin hidroxilare. Adulții vârstnici necesită ajustarea dozelor și datorită alterării funcției hepatice.

Reacții adverse. Amantadina stimulează eliberarea catecolaminelor, determinând o serie de efecte adverse la nivelul SNC (anxietate, depresie, insomnie) la circa 10% dintre pacienți. În cazul rimantadinei, efecte adverse la nivelul SNC nu au fost raportate decât în 2% din cazuri. Aceste efecte adverse sunt în general minore, cu excepția vârstelor extreme. Incidența efectelor adverse la nivelul SNC este mai mică la adulții tratați cu doze mai mici. Într-un studiu comparativ amantadină-rimantadină în care s-au administrat profilactic doze de 200 mg unor adulți sănătoși, timp de 6 săptămâni, aproximativ 6 % din pacienții studiați au întrerupt tratamentul datorită efectelor adverse pe SNC, față de aproximativ 4% din cei care primeau placebo. Efectele adverse au fost observate mai frecvent la amantadină decât la rimantadină, probabil datorită diferențelor de farmacocinetică a medicamentelor. Alte reacții adverse comune celor două medicamente sunt pierderea apetitului,

greață, vertij, și mai rar încheșurarea vederii, disurie, constipație, hipotensiune ortostatică, afecțiuni dermatologice. Amantadina și rimantadina nu sunt cunoscute ca având efect mutagen sau carcinogen in vitro.

Rezistența la amantadină și rimantadină. Mutații care determină schimbări în structura aminoacizilor din canalul ionic al proteinei M a virusului gripal A conduc la rezistență la amantadina și rimantadină. Mutantele au rezistență încrucișată pentru cele două medicamente. Astfel de tulpini virale rezistente apar rapid în cursul tratamentului și au fost descrise la aproximativ 25-35 % din pacienți. Persoanele imunocompetente infectate cu o tulpină virală rezistentă nu au un curs mai sever al bolii.

2.4. INHIBITORII DE NEURAMINIDAZA

Structură și mecanism de acțiune. Zanamivir și oseltamivir sunt inhibitori selectivi ai neuraminidazei virusurilor gripale A și B, înrudiți farmacologic. Zanamivir este un derivat de acid sialic, activ ca atare; iar oseltamivir este un derivat carbociclic al acidului sialic, fiind un prodrug care trebuie activat prin hidroliza in vivo la oseltamivir carboxilat. Fiind analogi de acid N-acetil neuraminic (receptorul pentru virusurile gripale), cei doi agenți medicamentoși blochează situl activ al neuraminidazei, enzimă esențială pentru replicarea virală. Această enzimă clivează reziduurile terminale de acid sialic din glicoconjugați, permițând eliberarea virionilor progeneri din celulele infectate. Inhibând aceste acțiuni, medicamentele previn formarea agregatelor virale după eliberarea virionilor din celula gazdă, scad dispersia acestora prin mucusul respirator și scad contagiozitatea pacientului. Zanamivirul are acțiune antivirală puternică și pe izolatele de virusuri gripale A și B rezistente la amantadină și rimantadină.

Indicații și mod de administrare. Zanamivir se comercializează sub numele **RELENZA®** (producător Glaxo Wellcome), ca pudră pentru inhalații orale. Zanamivir se administrează prin inhalare orală printr-un

dispozitiv special (Diskhaler) care eliberează medicamentul conținut sub formă de pudră în folii speciale. Cele 2 inhalații reprezintă echivalentul a 5 mg de substanță activă per inhalație (deci o doză totală de 10 mg). În prima zi de administrare se recomandă 2 doze cu un interval de cel puțin 2 ore între ele. În zilele următoare dozele se administrează la interval de 12 ore (dimineața și seara) la aceeași oră în fiecare zi. Tratamentul se administrează timp de 5 zile. Pacienții aflați sub tratament cu bronhodilatatoare inhalatorii își vor administra bronhodilatatorul înaintea Zanamivirului. Studiile scintigrafice au arătat că aproximativ 78% din doza de zanamivir este depozitată în orofarinx, iar 15% ajunge în tractul traheobronșic și în plămâni.

Zanamivir este aprobat pentru tratamentul bolii acute necomplicate determinată de virusurile gripale A și B la adulți și adolescenți peste 12 ani, cu simptomatologie instalată de cel mult 2 zile. Pacienții la care se inițiază tratamentul precoce și cei cu simptomatologie mai pronunțată au avut un beneficiu mai important (scăderea duratei semnelor de boală cu 3 zile).

Oseltamivir fosfat poartă numele comercial de **TAMIFLU®** (producător Roche) și se prezintă sub formă de capsule a 75 mg oseltamivir fosfat. Oseltamivir se administrează oral, în aceleași situații ca zanamivirul, dar după vârsta de 18 ani. Medicamentul se administrează timp de 5 zile, câte 2 capsule a 75 mg zilnic. Administrarea odată cu alimentele scade incidența efectelor adverse gastrointestinale. La bolnavii cu clearance al creatininei scăzut la 10-30 mg/minut, se ajustează doza la 75 mg zilnic timp de 5 zile. Se recomandă prudență la bolnavii cu insuficiență hepatică și renală.

Aproximativ 75% din doza de oseltamivir administrată ajunge în circulația sistemică, după conversie hepatică în metabolitul activ, oseltamivir carboxilat. Utilizate în primele 40 ore de la debutul infecției gripale, medicamentele scad severitatea simptomelor (rinoree, tuse, oboseală, dureri musculare, transpirații) și le scurtează durata cu 1-3 zile. Cu cât se administrează mai timpuriu, cu atât beneficiul este mai mare.

Inhibitorii de neuraminidază nu sunt aprobați pentru profilaxie, deși studii recente realizate pe pacienți instituționalizați au demonstrat eficiența ambilor în prevenția infecțiilor gripale (84% pentru Zanamivir; 82% pentru oseltamivir). Pentru nici unul din cei doi inhibitori de neuraminidază nu a fost demonstrat un efect de prevenție a apariției complicațiilor de tip pneumonie virală sau bacteriană și a exacerbarii simptomatologiei bolilor cronice preexistente. Inhibitorii de neuraminidază nu sunt substituenți ai vaccinului gripal și nu trebuie să scadă rata de acceptare a vaccinului. Aceste medicamente nu influențează apariția sau nivelul seroconversiei induse de vaccinarea antigripală.

Farmacologie. Un procent de 4-17% din totalul dozei de zanamivir inhalat este absorbit sistemic. Timpul de înjumătățire a dozei absorbite este 2,5 – 5,1 ore. 7-12 % din doza administrată în inhalații orale ajunge în plămâni, iar 70-87% se depozitează la nivelul orofarinxului. Excreția se realizează prin urină, iar pentru cantitatea neabsorbită prin materiile fecale.

Oseltamivir are biodisponibilitate pe cale orală excelentă: peste 75% din doza administrată se regăsește în circulația sistemică în formă activă. Oseltamivirul este metabolizat la forma sa activă - oseltamivir carboxilat - de esterase hepatice. Are timp de înjumătățire plasmatic 6-10 ore și este eliminat prin urină. Atât oseltamivirul carboxilat cât și cel nemetabolizat se excretă prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. Administrarea simultană de probenecid duce la scăderea cu circa 50% a clearance-ului de oseltamivir carboxilat și la o creștere corespunzătoare de 2 ori a nivelului său plasmatic. Oseltamivir se elimină și prin lapte. Nu există studii asupra administrării inhibitorilor de neuraminidază la copii, bătrâni, gravide.

Nici oseltamivirul, nici zanamivirul nu sunt substrat sau inhibitori ai izoenzimelor citocromului P450 și nu interacționează cu medicamentele metabolizate de aceste enzime.

Reacții adverse. Nu s-au observat reacții adverse frecvente la administrarea inhibitorilor de neuraminidază. S-au raportat rar (la <1,5%

din pacienți) efecte adverse de tip vomă, diaree, greață, insomnie, vertij, bronșită, tuse, infecții în zona ORL, cefalee, amețală. Nici un efect advers nu a fost înregistrat cu o frecvență de peste 3%. Spre deosebire de amantadină și rimantadină, inhibitorii de neuraminidază nu par să aibă reacții adverse pe sistemul nervos central.

Insuficiența renală constituie singura contraindicație pentru folosirea oseltamivirului.

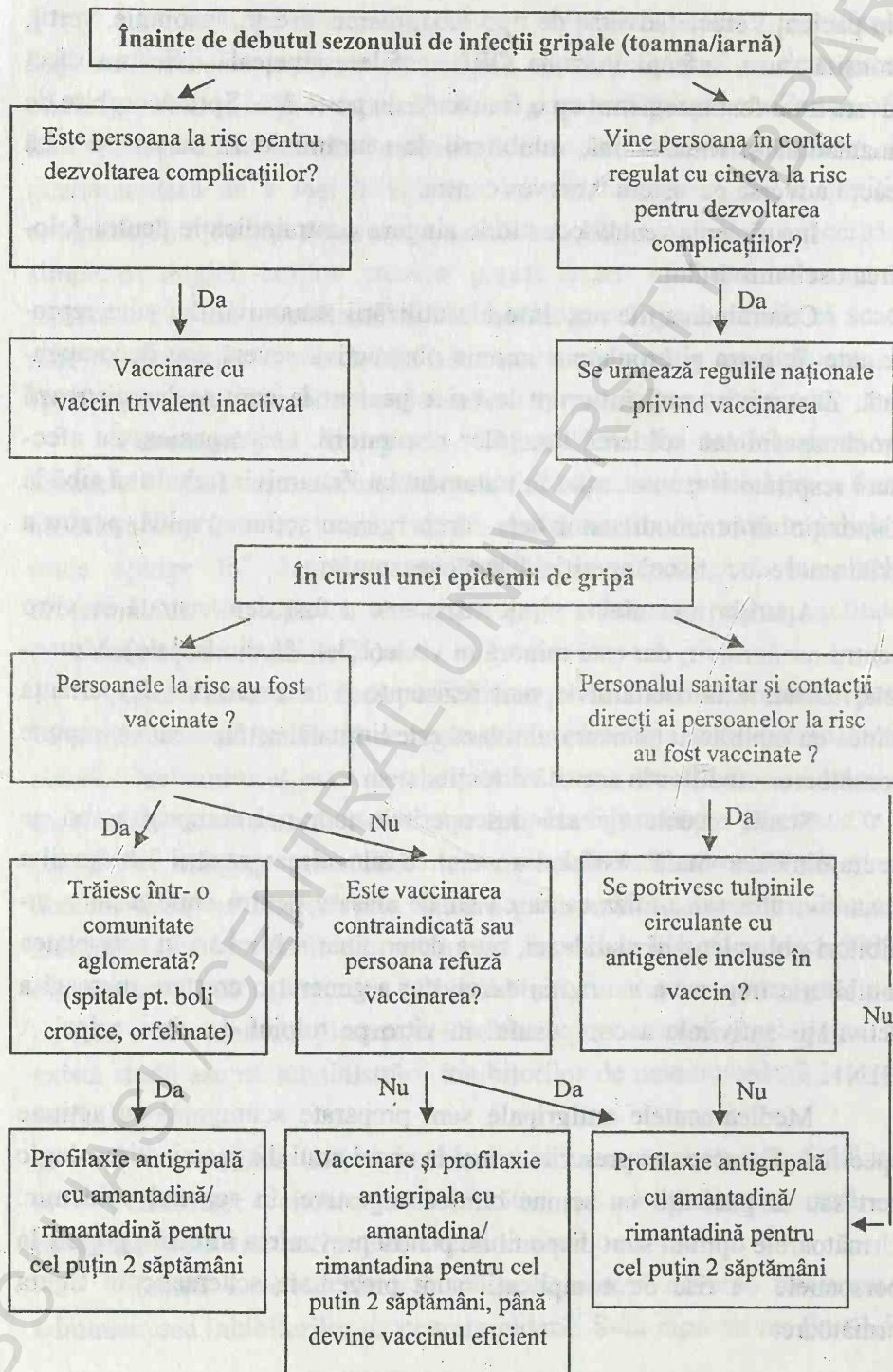
Contraindicațiile absolute ale utilizării zanamivirului sunt reprezentate de astm și bronhopneumonie obstructivă severă sau decompensată. Zanamivir va fi întrerupt la orice pacient la care se înregistrează bronhospasm sau scăderea funcțiilor respiratorii. Orice pacient cu afecțiuni respiratorii cronice aflat în tratament cu Zanamivir trebuie să aibă la dispoziție un bronhodilatator beta-adrenergic cu acțiune rapidă, pentru a evita sau reduce riscul apariției bronhospasmului.

Apariția mutantelor virale rezistente a fost demonstrată in vitro pentru oseltamivir, dar este minoră in vivo (1,3 - 3% din izolate). Mutantele rezistente la oseltamivir sunt rezistente și la zanamivir. Experiența clinică cu inhibitorii de neuraminidază este limitată, astfel încât se impune continuarea studiilor în această direcție.

Studii recente vizează descoperirea unor noi compuși activi pe neuraminidaza virală. Astfel, s-a văzut că înlocuirea grupării 7-hidroxil a zanamivirului sau utilizarea sa ca sit de atașare pentru sinteza unor inhibitori polivalenți ai sialidazei, nu a determinat schimbări în activitatea inhibitoare împotriva neuraminidazei, dar a generat o creștere marcată a activității antivirale a compusului in vitro pe tulpini de virus gripal A H1N1.

Medicamentele antigripale sunt preparate scumpe și cu acțiune specifică. De aceea se prescriu numai în cazul unui diagnostic virusologic cert sau la pacienții cu semne clinice sugestive, în sezonul epidemic. Următoarele opțiuni sunt disponibile pentru prevenirea infecției gripale la persoanele cu risc de complicații sunt prezentate schematic în figura următoare:

Tratamentul gripei



BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Anonymus Guidance on the use of the anti-influenza drug, zanamivir. Commun Dis Rep CDR Wkly, 2000, 10, 417- 20.
2. Chapple KJ, Hendrick AE, McCarthy MW Zanamivir in the treatment and prevention of influenza. Ann Pharmacother, 2000, 34, 798-801.
3. Chladek J, Sispera L, Martinkova J, et al.: Bioequivalence of two rimantadine tablet formulations in healthy male volunteers after single dose administration. Int J Clin Pharmacol Ther Apr 2001, 39, 179-84.
4. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, et al.: Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. Vaccine, 2000, 18, 957-1030
5. Dreitlein WB, Maratos J, Brocavich J. Zanamivir and oseltamivir: two new options for the treatment and prevention of influenza. Clin Ther 2001, 23, 327-55.
6. Fleming DM. Managing influenza: amantadine, rimantadine and beyond. Int J Clin Pract 2001, 55, 189-95.
7. Hayden FG.: Antivirals for pandemic influenza. J Infect Dis, 1997, 176 Suppl 1, S56-61.
8. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al.: Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. N Engl J Med 2000, 343, 1282-9.
9. Hayden FG, Jennings L, Robson R; et al.: Oral oseltamivir in human experimental influenza B infection. Antivir Ther, 2000, 5, 205-13
10. Iwahashi J, Tsuji K, Ishibashi T, et al.: Isolation of amantadine-resistant influenza A viruses (H3N2) from patients following administration of amantadine in Japan. J Clin Microbiol 2001, 39, 1652-3.
11. Jefferson TO, Demicheli V, Deeks JJ, et al.: Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults. Cochrane Database Syst Rev 2000, CD001169.
12. Kaiser L, Keene ON., Hammond JM., et al.: Impact of zanamivir on antibiotic use for respiratory events following acute influenza in adolescents and adults. Arch Intern Med 2000, 160, 3234-40.
13. Kandel R., Hartshorn KL.: Prophylaxis and treatment of influenza virus infection. BioDrugs, 2001, 15, 303-23.
14. Kaiser L, Henry D, Flack NP, et al.: Short-term treatment with zanamivir to prevent influenza: results of a placebo-controlled study. Clin Infect Dis 2000, 30, 587-9.

15. Keyser LA, Karl M, Nafziger AN, et al.: Comparison of central nervous system adverse effects of amantadine and rimantadine used as sequential prophylaxis of influenza A in elderly nursing home patients. *Arch Intern Med*, 2000, 160,1485-8.
16. Long JK., Mossad SB., Goldman MP.: Antiviral agents for treating influenza. *Cleve Clin J Med* 2000, 67, 92-5.
17. McClellan K., Perry CM. Oseltamivir: A review of its use in influenza. *Drugs*, 2001, 61, 263-83
18. McNicholl IR., McNicholl JJ.: Neuraminidase inhibitors: zanamivir and oseltamivir. *Ann Pharmacother* 2001, 35, 57-70
19. Montalto NJ., Gum KD., Ashley JV.: Updated treatment for influenza A and B. *Am Fam Physician* 2000, 62, 2467-76.
20. Monto AS., Moulton AB., Sharp SJ.: Effect of zanamivir on duration and resolution of influenza symptoms. *Clin Ther*, 2000, 22, 1294-305.
21. Nicholson KG., Aoki FY., Osterhaus AD., et al.: Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. *Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. Lancet*, 2000, 355, 1845-50.
22. Oo C., Barrett J., Hill G., et al.: Pharmacokinetics and dosage recommendations for an oseltamivir oral suspension for the treatment of influenza in children. *Paediatr Drugs*, 2001, 3, 229-36
23. Parker R., Loewen N., Skowronski D.: Experience with oseltamivir in the control of a nursing home influenza B outbreak. *Can Commun Dis Rep* 2001, 27, 37-40.
24. Peng AW., Milleri S., Stein DS.: Direct measurement of the anti-influenza agent zanamivir in the respiratory tract following inhalation. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44, 1974-6
25. Scholtissek C., Webster RG.: Long-term stability of the anti-influenza A compounds-amantadine and rimantadine. *Antiviral Res* 1998, 38, 213-5
26. Treanor JJ., Hayden FG., Vrooman PS., et al.: Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *US Oral Neuraminidase Study Group. JAMA* 2000, 283, 1016-24
27. Welliver R., Monto AS., Carewicz O. et al.: Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, 285, 748-54
28. Ziegler T., Hemphill ML., Ziegler ML., et al.: Low incidence of rimantadine resistance in field isolates of influenza A viruses. *J Infect Dis*, 1999, 180, 935-9

Capitolul 3

TRATAMENTUL ȘI PROFILAXIA INFECȚIEI CU VIRUS RESPIRATOR SINCITIAL (VRS)

3.1. Premize. Virusul respirator sincițial (VRS) este un important agent etiologic al afecțiunilor respiratorii acute severe. La sugarii până în 12 luni VRS determină bronșiolite și pneumonii, cu evoluție severă, uneori letală. La copii între 1-2 ani, VRS a fost implicat în producerea unor pneumonii, a laringotraheitei obstructive și a otitelor medii. După vârsta de 2 ani severitatea infecției scade, majoritatea îmbolnăvirilor determinând coriză, faringită etc și rezultând în urma unor reinfecții. Totuși, izbucnirile epidemice în sezonul rece sunt frecvente, fiind favorizate și de excreția prelungită (peste 7 zile) a virusului și de frecvența reinfecțiilor, comune la toate vârstele. Prevenția infecției nosocomiale cu VRS trebuie să constituie o preocupare constantă, mulți copii spitalizați (mai ales prematuri, malnutriți, imunosupresați), dar și pacienți vârstnici, bolnavi cronici, fiind susceptibili la dezvoltarea unor complicații grave.

Pentru tratamentul infecțiilor respiratorii grave cu VRS se administrează **ribavirină**, un medicament cu spectru antiviral larg, activ mai ales pe virusurile cu genom ARN.

Un medicament nou - **Palivizumab** - a fost introdus recent pentru profilaxia pneumoniei cu VRS. Palivizumab este un anticorp monoclonal umanizat cu specificitate înaltă, folosit pentru a asigura imunitatea pasivă în infecțiile cu VRS. Palivizumab previne complicațiile grave la copiii sub 24 luni cu afecțiuni respiratorii cronice și la prematuri, dar nu este indicat în tratamentul infecțiilor VRS deja instalate. Rolul său în

prevenirea izbucnirilor epidemice ale infecției VRS în secțiile de puericultură reprezintă numai o observație clinică, ce nu a fost atestată de studii controlate.

3.2. Rolul anticorpilor monoclonali în tratamentul infecțiilor virale este explicat de funcția de recunoaștere specifică (determinată de regiunea variabilă a moleculei de imunoglobulină, a cărei diversitate permite recunoașterea și legarea epitopilor virali) și de funcția efectorie (determinată de regiunea constantă a imunoglobulinelor ce facilitează legarea complexelor imune la receptorii Fc și fagocitarea antigenelor precum și activarea complementului seric).

Clasic, imunoterapia pasivă se face cu anticorpi policlonali. În 1975, Kohler și Milstein au comunicat o metodă de obținere a antiserurilor monospecifice folosind librizi celulari ce secretă **anticorpi monoclonali**. Practic, o linie celulară mielomatoasă este fuzionată cu celule splenice producătoare de anticorpi, provenite de la un animal imunizat. Se creează astfel linii celulare hibrid, ce immortalizează celulele producătoare de anticorpi specifici. Prin clonarea, selecția și multiplicarea hibridoamelor în medii selective (HAT) se obțin cantități importante de anticorpi monoclonali. Totuși, datorită enormei variabilități a limfocitelor B, chiar și cele mai bune scheme de imunizare produc doar în proporție de 5% anticorpi de interes. De aceea, este necesar screeningul hibridoamelor, cu atât mai atent cu cât urmărim utilizarea terapeutică a anticorpilor monoclonali. O suită de aparate automatizate au fost recent introduse pentru triajul capacității anticorpilor monoclonali de a recruta celule efectorii și proteinele din sistemul complementului seric.

Metoda tradițională de obținere a unor largi cantități de anticorpi monoclonali este de a crește hibridoamele ca ascite sau suspensii de celule tumorale la șoarece. Această practică a determinat sacrificarea a milioane de șoareci anual, fiind acerb criticată de grupurile pentru protecția animalelor și, ca urmare, interzisă în câteva țări europene și nerecomandată în SUA.

Noi tehnici cu raport remarcabil cost-eficiență au permis diversificarea anticorpilor înalt specifici utilizabili terapeutic. O astfel de tehnică este "phage display", în care se izolează ARNm ce codifică anticorpii de la animale sau de la persoane imunizate. ARNm este reverstanscris în ADN-ul complementar (cDNA) care se inseră în gene ce codifică capsida unui bacteriofag. Replicarea bacteriană va determina producția unei adevărate colecții de fagi ce au anticorpii prezentați pe capsidă. Au fost dezvoltate și alte sisteme biotehnologice pentru producția acestor anticorpi (bacterii, levuri modificate genetic, oi/capre transgenice ce secretă anticorpii în lapte).

Anticorpii monoclonali permit prin specificitatea lor izolarea și caracterizarea unei singure proteine specifice din amestecuri complexe. Aplicația cea mai spectaculoasă a anticorpilor monoclonali a fost cea care a permis analiza structurală a microorganismelor și a celulelor tumorale în vederea dezvoltării de noi strategii terapeutice. O serie de limite au trebuit depășite pentru utilizarea lor în terapie. Anticorpii monoclonali produși la șoarece determinau reacții anafilactice la om și erau relativ ineficienți în stimularea macrofagelor și proteinelor complementului. Talia lor mare limita penetrarea în celulele tumorale. La debutul anilor '80 existau doar doi anticorpi monoclonali utilizați în clinică: unul pentru tratarea limfoamelor și altul (OKT3) pentru prevenirea rejecției transplantului de organ.

Astăzi există peste 70 anticorpi monoclonali în studii clinice de ultimă fază sau care așteaptă autorizarea. Această adevărată explozie se datorează:

- a) producției de anticorpi himeră ce constau din regiuni variabile provenite de la șoarece și regiuni constante umane;
- b) producției de anticorpi monoclonali "umanizați" care sunt imunoglobuline umane complete, cu excepția domeniului murin de la locul specific de legare (Fab).

Noile tehnici de producție a anticorpilor monoclonali umani sintetizează molecule ce au timp de înjumătățire lung, funcții efortorii ameliorate și reacții adverse reduse.

Tabelul următor sintetizează direcțiile de utilizare terapeutică a anticorpilor monoclonali.

Mecanism de acțiune	Anticorp-→țintă	Indicații terapeutice
Legare competitivă a receptorilor celulari	OKT 3 → CD 3 Zenapax® → Receptor IL-2 Herceptin® → HER2	Transplant Cancer de sân
Legare de hormoni sau citokine	Remicade® → TNF alfa	Poliartrita reumatoidă
Neutralizare virusuri	Palvizumab® → VRS	Infecție VRS
Imunotoxine	Anticorpi cuplați cu toxine	Cancer

3.3. PALIVIZUMAB

Structura și mecanismul de acțiune. Palvizumab se prezintă ca o pulbere liofilizată ce se utilizează în concentrație de 100 mg proteină/ml, sub denumirea comercială **SYNAGIS®**, (producător MedImmune). Palvizumab este un anticorp monoclonal murin umanizat, obținut pe cale sintetică, cu specificitate pentru glicoproteina de suprafață F a VRS. Legând epitopi critici pentru virus-neutralizare palvizumabul este un agent antiviral extrem de specific. Secvențele de aminoacizi din acest anticorp sunt 95% umane și 5% murine. Prin inginerie genetică s-a obținut o moleculă himeră conținând situsul de recunoaștere a antigenului (de proveniență murină) atașat pe "scheletul"- reprezentat de domeniile constante ale unei imunoglobuline umane. Medicamentul este preparat pe culturi de celule mielomatoase de șoarece, modificate genetic, folosind tehnologia ADN recombinant, prin adăugarea genelor V_H sau V_L care recunosc o variantă a tulpinii virale Long, din subgrupul A de VRS. Celulele produc anticorpi monoclonali murini (Mab 1129) anti VRS, care sunt umanizați, pentru a scădea riscul apariției anticorpilor antișoarece la

om, după administrări repetate. Umanizarea s-a realizat folosind V_L din linia germinală umană K102 și regiunile cadru CE-1 ale V_H .

Palivizumab neutralizează glicoproteina F a anvelopei VRS împiedicând adsorbția și internalizarea virusului și prevenind diseminarea infecției de la o celulă la alta. Anticorpul anti-F are un grad mare de cross-reactivitate pentru cele două specii majore de VRS (A și B), astfel încât palivizumab este activ în toate infecțiile VRS. Administrarea palivizumab nu interferează cu sinteza anticorpilor rezultați din răspunsul imun al gazdei. De asemenea, nu a fost documentată apariția de mutante antigenice rezistente la Palivizumab, deși această alternativă nu poate fi exclusă.

În prezent se evaluează posibilitatea creerii unor variante ale acestui anticorp monoclonal, care să îmbunătățească rata de asociere a anticorpului cu proteina F a VRS. Mutații în aminoacizii din regiunea CDR a anticorpului au condus la creerea unor variante, cu capacitate neutralizantă *in vitro* de 10-35 de ori mai mare decât cea a compusului inițial. Acești compuși, numiți Numax[®], sunt evaluați pe modele animale în vederea selecției unei molecule care ar putea intra în dezvoltare clinică (MedImmune: <http://www.medimmune.com>)

Mod de administrare. Palivizumab se administrează parenteral, intramuscular. Doza uzuală care previne complicațiile grave la copiii cu afecțiuni respiratorii cronice și la prematuri este de 15 mg/KC/lună. Prima doză se administrează înainte de începerea sezonului epidemic, iar următoarele lunar, până la sfârșitul acestuia (de exemplu, din noiembrie până în aprilie).

Palivizumab este prezentat liofilizat. După reconstituire, soluția conține 100 mg/ml trebuie folosită în maximum 6 ore. **Absorbție, distribuție și eliminare.** După administrarea a 15 mg/Kc intramuscular, concentrația serică ajunge în 2 zile la 40 μ g/ml. Vârful este atins în 5 zile, concentrația scăzând ulterior lent. Dozele ulterioare reușesc să păstreze un platou eficient al concentrației serice de anticorpi pe tot parcursul sezonului epidemic. Concentrația inhibitorie pentru VRS este de 40

μg/ml. La copiii la care medicamentul a fost administrat în două sezoane succesive s-a observat atingerea și menținerea unor concentrații mai mari în al doilea an. Distribuția palivizumab este similară altor IgG umane. Eliminarea se face cu un $T_{1/2}$ de 18 zile la adulți, respectiv 19 – 27 zile la copiii sub 2 ani.

Reacții adverse și contraindicații. Reacțiile adverse sunt rar întâlnite. Mai frecvent se înregistrează erupții cutanate, rinită, infecții ale tractului respirator superior, otită medie, și foarte rar, efecte adverse pulmonare, creșterea transaminazelor serice, anemie, diaree.

Contraindicațiile semnificative sunt tulburările de coagulare și trombocitopenia. Tulburările de coagulare trebuie atent observate la locul administrării.

Nu au fost observate efecte toxice la om sau la iepuri după administrări repetate de până la cinci doze. Nu există date asupra efectului carcinogen și mutagen.

3.4. RIBAVIRINA

Structură și mecanism de acțiune. Ribavirina este un nucleozid sintetic, similar din punct de vedere structural guanozinei sau xantosinei. Ribavirina, sub formă de compuși trifosforilați, are activitate virustatică, exercitată prin interferarea sintezei ADN și ARN viral. Adenozin kinazele celulare asigură fosforilarea și activarea ribavirinei. Spre deosebire de aciclovir, ribavirina nu se încorporează în lanțurile ADN sau ARN nou sintetizate. Excreția extracelulară are loc numai după defosforilare, via fosfataze.

Spectrul activității antivirale cuprinde virusuri ARN (arena, bunya, toga, ortomixo paramixo și retrovirusuri) și ADN (adeno și poxvirusuri). Ribavirina constituie un ultim resort de intervenție în cazul diagnosticului unor infecții cu potențial bioterorist: variola, febre hemoragice, etc. Concentrația inhibitorie 50% a ribavirinei depinde de virus (2,8 - 8,5 μg/ml pentru influenza A și B; 3 - 30 μg/ml pentru virusul respirator sincițial; 10 - 50 μg/ml pentru virusul rujeolos în PESS). Medicamentul a fost activ și pentru tratamentul și prevenirea febrei

Medicamentul a fost activ și pentru tratamentul și prevenirea febrei Lassa, în primele 6 zile de boală. De asemenea, administrarea ribavirinei în febra hemoragică determinată de infecții cu hantavirusuri în primele 7 zile de boală, contribuie la scăderea viremiei și ameliorarea disfuncțiilor renale și vasculare. Ribavirina nu este activă in vitro pe virusurile Marburg și Ebola.

Ribavirina induce o așa numită "catastrofă genomică" sau mutagenză letală a virusurilor ARN. Aceste virusuri se caracterizează printr-o fidelitate redusă a transcrierii, iar ribavirina crește rata încorporărilor greșite de nucleotide în genomul progen. De asemenea, medicamentul inhibă inosin monofosfat dehidrogenaza celulară, determinând astfel o depleție a poolului intracelular de GTP și stopand replicarea virală.

Acțiunea inhibitorie este de 100 ori mai puternică pe virusurile ARN decât pe cele ADN. Concentrații de peste 1200 $\mu\text{g/ml}$ sunt necesare pentru inhibiția adeno sau hepadnavirusurilor. La aceste concentrații, medicament inhibă și *Pseudomonas aeruginosa*, *Brucella suis* și unii fungi. Multiplele mecanisme implicate în activitatea antivirală a ribavirinei fac dificilă dezvoltarea mutantelor virale rezistente.

La concentrații mult mai mari decât cele inhibitorii virale, apare un efect citotoxic celular. Unele celule infectate cu virusuri ca HSV1, virus hepatitic A sau virusul stomatitei veziculare (VSV) sunt mai sensibile la acțiunea citotoxică reversibilă a ribavirinei.

Medicamentul nu induce sinteza de interferon și nu modifică răspunsul imun. Totuși, ribavirina a fost creditată cu oarecare acțiune antitumorală rezultând din inhibarea sintezei ARN.

Mod de administrare. Medicamentul se prezintă sub două forme:

- soluție pentru inhalatii orale și nazale, conținând 6 g substanță activă, denumire comercială **VIRAZOL®** (producător ICN), administrabil în infecția cu virusul respirator sincițial (VRS), infecții cu virusurile gripale, febre hemoragice de etiologie virală.

- capsule a 200 mg, administrabile în infecția cu virusul hepatitic C (VHC) comercializată sub denumirea de **COPEGUS[®]** (producător Roche) sau în kit de administrare combinată cu interferon alfa1b, denumire comercială **REBETOL[®]** (producător Schering Corp.) - pentru detalii asupra acestui preparat vezi capitolul 5 „Medicamente antivirale folosite în tratamentul hepatitei C”.

În infecțiile respiratorii grave cu VRS se administrează în aerosoli 12,5 l/minut (190 µg ribavirină/l), continuu, timp de 12-18 ore pe zi, 3-7 zile. Cantitatea de ribavirină ajunsă în tractul respirator poate fi estimată după produsul: $V \times t \times c \times f$, unde: V este volumul în litri pe minut, t este timpul inhalării, în minute, c este concentrația de ribavirină nebulizată (0,19 mg/ l), f este fracția de depozitare în tractul respirator (0,7).

Soluția pentru inhalații este stabilă numai 24 ore. De regulă, soluția (20 mg în apă distilată) se prepară extemporaneu și se administrează cu un generator de aerosoli. Aparatele SPAG-2 generează aerosoli cu diametru mediu 1,3 µm.

În infecția cu virusuri gripale se recomandă administrarea în aerosoli 12,5 l/minut, continuu timp de 16-18 ore în prima zi de tratament, urmată de 3 sedințe a câte 4 ore în a 2-a și a 3-a zi, și o priză unică de 4 ore în a 4-a zi.

Farmacologie. Ribavirina este o substanță albă, fără gust sau miros, solubilă în apă (142 mg/ml) și mai puțin solubilă în alcool. Biodisponibilitatea medicamentului după administrarea orală este 64%. O doză unică orală de 600 mg realizează concentrații active pentru minim 40 ore, concentrații care scad după curbe multifazice. Concentrația plasmatică se menține mai mult dacă medicamentul se administrează odată cu un prânz bogat în lipide. Ribavirina este probabil metabolizată în ficat, fără a afecta însă metabolismul hepatic. Excreția este renală - 53% din doza orală unică este eliminată în 70-80 ore. Ribavirina administrată oral nu se elimină prin hemodializă. Administrarea prin

nebulizatoare sau sonde intratraheale determină concentrații mari ale ribavirinei în tractul respirator, superioare celor plasmatic. Interesant, ribavirina se acumulează în hematii (concentrații de 100 ori mai mari decât cele plasmatic) și nu realizează concentrații semnificative în LCR sau lapte.

Reacții adverse. Administrarea ribavirinei nu se însoțește de efecte adverse frecvente. La pacienți cu disfuncții respiratorii preexistente, ribavirina, atât în forma inhalatorie cât și orală, poate determina bronhospasm, edem pulmonar, hipoventilație, cianoză, dispnee, pneumonii. Administrarea la pacienți asistați respirator, este grevată de riscul precipitării ribavirinei în aparatul de respirație artificială. Reacții adverse cardiovasculare de tip hipotensiune, bradicardie, aritmii au fost raportate în special la cei cu boli cardiace congenitale.

Din punct de vedere hematologic, cel mai important efect advers este anemia, obișnuit reversibilă și însoțită de reticulocitoză. Mecanismul anemiei pare a fi hemoliza eritrocitelor sau inhibarea maturăției hematiilor în măduva osoasă. O atenție deosebită trebuie acordată în cazul asocierii ribavirinei cu interferonul recombinant, datorită potențării efectelor adverse hematologice. La pacienți cu valori ale hemoglobinei sub 8 g/dl, tratamentul nu se instituie înainte de corectarea anemiei

Asocierea interferonului cu ribavirină poate determina insomnii, depresii, iritabilitate, și chiar tentativă de suicid, ceea ce necesită fie ajustarea dozelor, fie asocierea medicamentelor antipsihotice. Alte reacții adverse includ rash cutanat, conjunctivite, creșteri ale bilirubinei și transaminazelor serice.

Efectul mutagen nu a fost demonstrat in vivo, în schimb ribavirina determină la animalul de laborator tumori benigne cu diferite localizări.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee of Fetus and Newborn. Pediatrics Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. 1998, 102.
2. Brunvand L., Lindemann R., Grogard J.: Who shall not receive palivizumab? Pediatrics 2000, 106: 866.
3. Boeckh M., Berrey MM., Bowden RA., et al.: Phase 1 evaluation of the respiratory syncytial virus-specific monoclonal antibody palivizumab in recipients of hematopoietic stem cell transplants. J Infect Dis 2001, 184, 350-4.
4. Bonville CA., Easton AJ., Rosenberg HF., Domachowske JB.: Altered pathogenesis of severe pneumovirus infection in response to combined antiviral and specific immunomodulatory agents. J. Virol, 2003, 77: 1237-44.
5. Chong HT., Kamarulzaman A., Tan CT., et al.: Treatment of acute Nipah encephalitis with ribavirin. Ann Neurol 2001, 49: 810-3.
6. Cox RA., Rao P., Brandon-Cox C.: The use of palivizumab monoclonal antibody to control an outbreak of respiratory syncytial virus infection in a special care baby unit. J Hosp Infect 2001 48: 186-92.
7. Dominguez KD., Mercier RC.: Treatment of RSV pneumonia in adults--evidence of ribavirin effectiveness? Ann Pharmacother 1999, 33: 739-41.
8. Hashmi NA., Cosgrove JF., MacMahon P. Prophylaxis in RSV infection (Palivizumab)-is it worthwhile? Ir Med J. 2000, 93, 284
9. Kakuda TN, Brinkman K. Mitochondrial toxic effects and ribavirin. Lancet 2001, 357, 1802-3.

10. Krilov LR. Palivizumab in the prevention of respiratory syncytial virus disease. *Expert Opin Biol Ther* 2002;2:763-9.
11. Lang AB., Cryz SJ., Schurch U., Ganss MT., Bruderer U. Immunotherapy with human monoclonal antibodies. *J Immunol* 1993; 151: 466-72.
12. Lofland JH., O'Connor JP., Chatterton ML., et al.: Palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk infants: a cost-effectiveness analysis. *Clin Ther* 2000, 22: 1357-69.
13. Pollack P., Groothuis JR.: Development and use of palivizumab (Synagis): a passive immunoprophylactic agent for RSV. *J Infect Chemother* 2002, 8:201-6
14. Randolph AG, Wang EE. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, CD000181.
15. Reichert JM. Monoclonal antibodies and the clinic. *Nat Biotechnol* 2001, 19: 819-22.
16. Resch B, Muller W. Prophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) in preterm infants with/without bronchopulmonary: hyperimmune globulin (RSV-IGIV) and palivizumab *Klin Padiat* 1999, 211, 450-5.
17. Russell AB. Palivizumab: an overview. *Hosp Med* 1999, 60, 873-7.
18. Salmon-Ceron D, Chauvelot-Moachon L, Abad S, et al.: Mitochondrial toxic effects and ribavirin. *Lancet* 2001, 357, 1803-4.
19. Sandritter T.: Palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis. *J Pediatr Health Care*, 1999, 13,191-5.
20. Scott LJ., Lamb HM.: Palivizumab. *Drugs* 1999, 58, 305-11.
21. Shireman TI., Braman KS.: Impact and cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis for Kansas medicaid's high-risk children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 1251-5.

22. Sorrentino M., Powers T.: Effectiveness of palivizumab: evaluation of outcomes from the 1998 to 1999 respiratory syncytial virus season. The Palivizumab Outcomes Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000, 19, 1068-71.
23. The Impact RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998, 102, 531-7.

Capitolul 4

ROLUL ANTIVIRALELOR ÎN TRATAMENTUL HEPATITEI B CRONICE

4.1. Serologia infecției cu virusul hepatitic B (VHB). Infecția cronică VHB este una din primele zece cauze de mortalitate în lume și principala cauză a cirozei hepatice și a carcinomului hepatic primitiv. Deși există puține tratamente validate pentru supresia replicării virale și eliminarea portajului AgHBs în hepatita B cronică, medicamentele recomandate în prezent reușesc să scadă încărcarea virală și să prevină apariția cirozei. Administrarea antiviralelor presupune însă un diagnostic serologic corect al hepatitei B cronice, aceste medicamente fiind contraindicate în hepatitele de altă etiologie. De aceea redăm tabelul interpretării corecte a serologiei infecției VHB:

Determinări	Interpretare
AgHBs (-); anti-HBc (-); anti-HBs (-)	Susceptibil; recomandare pentru vaccinare
AgHBs (-); anti-HBc totali (+/-); anti-HBs (+)	Fost bolnav vindecat (anti HBc totali prezenți) sau persoană imunizată prin vaccinare (anti HBc totali absenți)
AgHBs (+); anti-HBc IgM (+); anti-HBs (-)	Infecție VHB acută
AgHBs (+); anti-HBc totali (+); anti-HBc IgM (-); anti-HBs (-)	Infecție VHB cronică
AgHBs (-); anti-HBc totali (+); anti-HBs (-) <i>Mai multe posibile interpretări</i>	- bolnav în curs de rezoluție a unei hepatite B acute (i); - fost bolnav, cu un titru nedetectabil de anti HBs (ii); - hepatită ocultă - purtător cu nivel nedetectabil al AgHBs (se determină ADN VHB) (iii).

4.2. Scopul tratamentului în hepatita B cronică. Răspunsul bun la tratament poate fi definit în termeni biochimici (normalizarea transaminazelor) și virusologici (ADN VHB nedetectabil prin PCR). Trebuie precizat că un răspuns favorabil nu înseamnă rezultate biochimice sau virusologice bune la terminarea tratamentului, ci **răspuns bun susținut** la 6 luni de la încetarea terapiei.

Performanțele PCR în cuantificarea încărcării virale în hepatita B variază liniar între 10^3 și 10^9 copii ADN per ml plasmă. Bolnavii cu AgHBe prezent au viremia în jur de 10^9 copii, iar bolnavii considerați ca susceptibili de a răspunde la interferon au numai 10^6 copii.

Criteriile prognostice pentru un răspuns favorabil la tratament sunt:

- nivelul crescut al transaminazelor (>100 ui/ml);
- nivel scăzut al încărcării virale (<200 pg ADN VHB/ml);
- leziuni inflamatorii moderate sau severe la biopsia hepatică;
- vârstă < 65 ani;
- stare generală bună, fără semne de ciroză decompensată (varice esofagiene; ascită, encefalopatie portală);
- genotipul viral (pacienții infectați cu genotipul B al VHB răspund mai bine la tratament);
- evoluție scurtă a bolii până la inițierea tratamentului.

4.3. Scheme terapeutice active în infecția cronică cu VHB

4.3.1. INTERFERON. Tratamentul hepatitei B cronice se bazează pe administrarea *interferonului alfa recombinant*, singur, sau, mai bine, în combinație cu un inhibitor al reverstranscriptazei VHB. În *monoterapie*, posologia recomandată este IFN $\alpha 2b$, 10 milioane unități internaționale (MIU) de trei ori pe săptămână în zile alternative sau 5 MIU zilnic. Durata tratamentului este de 4 luni. Efectele adverse pot fi controlate prin reducerea dozelor pe perioade limitate. Interferonul singur conduce la dispariția AgHBe și la scăderea ADN VHB, cu limitarea progresiei bolii, numai în 30-40% din cazuri. De aceea se preferă *terapia combinată* care constă în administrarea a 100 mg lamivudină sau alt

inhibitor al reverstranscriptazei, zilnic, asociat cu IFN în aceleași doze ca și în monoterapie. Asocierea lamivudinei scade semnificativ încărcarea virală, determinând normalizarea transaminazelor și ameliorarea histologiei hepatice. Tratamentul, administrat normal pentru 16-24 săptămâni, se întrerupe la apariția unor reacții adverse severe (scăderea trombocitelor sub 30.000/ml sau a leucocitelor sub 1000/ml).

Inițierea tratamentului cu interferon în hepatita B cronică

Următoarele criterii trebuie avute în vedere înainte de-a indica IFN bolnavilor cu hepatite cronice:

- excluderea hepatitei active cronice autoimune;
- absența în antecedente a encefalopatiei portale, a sângerărilor varicelor esofagiene, a ascitei sau altor semne de decompensare hepatică;
- nivelul bilirubinei serice nu trebuie să depășească 2 mg%;
- albumina serică trebuie să fie în limite normale și stabilă;
- în cazul existenței unui sindrom trombocitopenic, valorile trombocitelor nu trebuie să scadă sub 70.000.

Se recomandă repetarea leucogramei și testelor hepatice în cursul terapiei cu IFN în săptămânile 1, 2, 4, 8, 12 și 16. Antigenemia HBs și transaminazele trebuie recalculate la 3 și 6 luni după terminarea curei de interferon. Stabilirea certă a compensării funcției hepatice trebuie să condiționeze inițierea terapiei în hepatitele cronice virale. O cură scurtă de cortizon înainte de începerea terapiei crește proporția răspunsului bun. Interferonul trebuie administrat însă sub supraveghere la bolnavii care au întrerupt o cură de corticoizi.

Preparate comerciale de interferon. Cronologic, primele preparate de interferon au fost produse în culturi de limfocite umane (denumite comercial *Alferon* sau *Finferon*) sau într-o linie limfoblastoidă umană – Namalwa cells (preparate comercializate sub numele de *Welferon*). Aceste preparate conțineau un amestec din 12 subtipuri de interferon alfa. Preparatele moderne de interferon sunt monotipice și sunt produse în bacterii transfectate cu gena pentru interferonul $\alpha 2a$ (*Roferon*) sau $\alpha 2b$ (*Intron*). Aceste 2 subtipuri de interferon diferă printr-un singur

Antivirale în tratamentul hepatitei B cronice

aminoacid. Încercări recente urmăresc stabilirea unei secvențe consens care să îmbine proprietățile celor 12 subtipuri de IFN natural. În schema terapeutică se pot alege următoarele preparate comerciale de interferon alfa recombinant administrabile în injecții:

Denumire comercială și producător	Prezentare, flacon cu:
Interferon α2a (produs prin tehnica ADN recombinant)	
Roferon A[®] – Roche (cu diluent conținând ca stabilizator albumină umană, fenol și clorură de sodiu)	18 milioane u.i (MIU)
Roferon A[®] – Roche (cu diluent acetat de amoniu 0.77 mg/ml și benzil alcool 10mg/ml)	3 MIU/ml (6, 18 MIU) 10 MIU/ml (9MIU) 36 MIU/ml
Interferon alfa 2b (produs prin tehnica ADN recombinant)	
Intron A[®] – Schering (cu albumină umană, glicină, benzil alcool 0,9% ca diluent bacteriostatic)	3 sau 5 sau 10 MIU 18 sau 25 sau 50 MIU
Intron A[®] – Schering (cu cresol)	6 MIU/ml (3, respectiv 18 MIU) 10 MIU/ml (5, 10, 25 MIU)
Interferon αN3 (produs pe culturi de leucocite umane)	
Alferon[®] – Purdue Frederick (cu albumină umană, fenol și clorură de sodiu; contraindicat la bolnavii cu hipersensibilitate la proteine din ou)	5 milioane u.i/ml

Aceste preparate de IFN se administrează în hepatita cronică B, C, D, granulomatoza cronică, condiloma acuminata, papiloame anale și genitale, papilomatoză laringiană, etc.

Interferon pegylat. Rezultate încurajatoare vin din studii recente ce arată beneficiile utilizării unui preparat retard de interferon – Interferonul pegylat (Pegasys[®] - produs de Roche). Acest medicament este prezentat pe larg în capitolul 5. Principalele sale avantaje constau în menținerea unei concentrații terapeutice pe un interval mare de timp (o săptămână), precum și în distribuția sa preferențială în ficat, locul

principal al replicării virale. Într-un studiu ce a cuprins 184 de pacienți cu hepatită B cronică, s-a observat stoparea replicării virale (demonstrată prin clearance-ul AgHBe și supresia nivelului ADN/VHB) și normalizarea funcției hepatice (demonstrată prin nivelul normal al transaminazelor serice) la 28% din pacienții tratați cu Pegasys comparativ cu numai 12 % din cei tratați cu preparatele tradiționale de IFN alfa 2a. În plus, tratamentul cu interferon retard a fost eficient și la pacienții cu încărcări virale inițiale mari sau/și cu nivel inițial scăzut al transaminazelor, care nu răspund în mod obișnuit la administrarea preparatelor clasice de interferon.

Efecte adverse ale tratamentului cu interferon. Datorită posibilității apariției unor reacții adverse severe, uneori fatale, beneficiul potențial al pacientului trebuie bine evaluat în raport cu riscul. Efecte adverse majore, care pot determina întreruperea tratamentului sunt:

- anemie, leucopenie sub 1.5×10^9 , neutropenie, trombocitopenie;
- decompensări cardio-vasculare;
- depresie.

Apariția unor efecte adverse sau creșteri ale transaminazelor pot indica necesitatea reducerii temporare a dozei de interferon la jumătate. Scăderea Hb sub 10g/dl poate fi un semnal de reducere a dozei, iar scăderea sub 8.5 g/dl impune întreruperea tratamentului.

Diabetul, afecțiunile cardiace severe, convulsiile în antecedente, constituie contraindicații semnificative pentru administrarea interferonului. IFN poate precipita sau exacerba manifestările autoimune din lupusul eritematos diseminat (LED), psoriazis, anemii hemolitice, trombocitopenii, sarcoidoze. De asemenea, IFN se administrează cu precauție în imunosupresii ale măduvei hematogene, boli hepatice acute, boli renale, radioterapie sau concomitent cu citostaticele. IFN alfa este cunoscut cardiotoxic; de aceea se indică efectuarea EKG înainte și în timpul tratamentului.

IFN determină frecvent un *sindrom pseudogripal* (*flu like syndrome* - FLS). Manifestările generale ale FLS sunt în general

Antivirale în tratamentul hepatitei B cronice

autolimitante, diminuează la scăderea dozei sau la întreruperea tratamentului. FLS poate însă decompensa bolnavii cardiaci, diabetici sau cu alte afecțiuni debilitante. Pretratamentul cu antipiretice nonsteroidiene minimalizează frecvența FLS. Alte efecte adverse mai puțin frecvente sunt menționate în cele ce urmează:

- *gastro-intestinale*: diaree, greață, vomă, gură uscată, schimbări ale gustului, creșteri tranzitorii ale transaminazelor. Trebuie știut însă că la 6-12 săptămâni de la inițierea tratamentului cu interferon, creșteri ale nivelului transaminazelor (cu dublarea valorilor alanin-aminotransferazei - ALT) pot semna un răspuns virusologic bun. Terapia nu trebuie întreruptă, dar timpul de protrombină trebuie monitorizat;
- *renale*: deshidratare, proteinurie, hematurie, creșterea creatininei serice, respingere acută a grefei la cei cu transplant;
- *sistem nervos*: modificări de comportament și modificări ale reacției la sedative;
- *aparatură respiratorie*: dispnee, tuse neproductivă, sinuzită (contracarată de administrarea antihistaminicelor), pneumonii, infiltrate pulmonare;
- *efecte cardiovasculare*: hipotensiune ortostatică, aritmii, cardiomiopatie;
- *reacții dermatologice*: rash, alopecie, dermatite uscate, acnee, exacerbarea psoriazisului;
- *reacții locale*: prurit, senzație de arsuri, edem, durere.

Incidența efectelor adverse la copiii care primesc 2,5 - 5 MIU/mp zilnic sunt similare cu cele de la adulți. Decese au fost raportate la copiii cu leucemie mieloidă cronică. Vârșnicii au risc mai mare pentru efectele adverse psihiatrice și cardiovasculare. Informarea bolnavilor asupra acestor aspecte și ghidarea tratamentului de medici experimentați sunt condiții obligatorii. Se recomandă ca inițierea tratamentului să se facă în spital și apoi să fie continuată ambulatoriu.

Medicamentul nu se folosește la gravide și în cursul alăptării. Riscul promovării unor infecții latente trebuie evaluat la bolnavii cu herpes sau varicelă recente, la imunocompromiși și la imunosupresați. În timpul terapiei cu IFN bolnavul trebuie hidratat în exces.

Mecanismul de acțiune al interferonului. Descoperirea IFN a deschis drumul înțelegerii comunicării intercelulare prin peptide sau glicoproteine și a pregătit terenul pentru descoperirea citokinelor, a factorilor de creștere și a reglării prin limfokine a răspunsului imun. IFN reprezintă o familie de glicoproteine cu efecte antivirale, antitumorale și imunomodulatorii. IFN este specific de specie (acțiunea IFN uman este maximă pe celule umane), dar este nespecific față de virus, respectiv, tratamentul cu interferon induce rezistența celulelor față de orice virus.

După structură moleculară și antigenicitate se disting mai multe tipuri de IFN. IFN alfa (leucocitar) și beta (fibroblastic) sunt proteine alcătuite din 166 aminoacizi codificați de o genă localizată pe cromozomul 9. Inductorii lor sunt virusurile, moleculele ARNds și câteva bacterii. IFN gama are numai 146 aminoacizi codificați de o genă localizată pe cromozomul 12. Acest tip este numit și IFN imun, pentru că este produs de macrofage și limfocite T ca răspuns la un stimul mitogen.

Cele mai importante acțiuni biologice ale IFN sunt:

1. acțiunea antivirală nespecifică precum și acțiuni inhibitorii pe alți paraziți intracelulari;
2. inducția secreției mai multor citokine: IL1, TNF, factori de stimulare ai precursorilor granulocitari, inclusiv acțiunea de promovare a propriei activități în urma administrării unor doze mici cu câteva ore înaintea dozei terapeutice (efect de "priming");
3. inhibarea creșterii celulelor normale și transformate;
4. influențarea diferențierii celulare;
5. creșterea expresiei antigenelor CMH din clasa I și II;
6. creșterea activității celulelor NK;
7. creșterea proliferării și diferențierii limfocitelor B și a sintezei IgG;
8. activarea macrofagelor;

9. sporirea numărului de receptori pentru alte citokine și pentru porțiunea Fc a IgG (mai ales IFN gama).

Receptorii pentru IFN. Este unanim acceptat faptul că acțiunile IFN sunt consecința legării de receptori specifici prezenți pe suprafața celulelor țintă. Receptorii pentru IFN gama sunt distincți față de tipul comun de receptori pentru IFN alfa și beta. Multiplicitatea genelor ce codifică diferitele tipuri și subtipuri de interferon este un exemplu al diversificării liganzilor fără o diversificare a receptorilor. Se pare că există o origine comună a sistemului receptorilor alfa/beta și gamma, care poate fi comparată cu evoluția întregii familii a receptorilor pentru citokine. Genele ce codifică proteinele receptorilor pentru citokine (atât clasa I, cât și clasa II) derivă dintr-un ancestor comun prin runde succesive de duplicare. Trei dintre genele ce codifică proteine transmembranare ale receptorilor pentru IFN alfa/beta sunt situate pe cromozomul 21, alcătuind un adevărat "cluster"; o singură genă, pentru IFN gama, fiind codificată pe cromozomul 6. Celulele cu trisomie pentru cromozomul 21 sunt mai sensibile la IFN alfa/beta. Receptorii pentru IFN sunt prezenți pe toate celule organismului, dar cu densități diferite. Speciile de IFN recombinant recunosc aceiași receptori ca și IFN naturali.

Un receptor celular pentru citokine solubile, ca interferonii, este o unitate funcțională care necesită legarea de un ligand și de un sistem celular capabil să transducă semnalul activator. Legarea IFN de receptori se face și la 4°C, dar endocitoza complexului IFN+receptor și inițierea sintezei mesagerilor secundari care intervin în apariția efectelor biologice are loc numai la 37°C. După legarea receptorilor, rata de sinteză a unor noi situsuri de cuplare scade, apare reglarea negativă a expresiei receptorilor, ceea ce explică și ineficiența unor doze succesive, fără interval suficient între ele. Genele pentru IFN nu sunt continuu exprimate. Inductorii de IFN (mai ales ribovirusurile, alte specii de ARN ds naturali sau sintetici, mitogeni, lectine etc.) au comun faptul că determină transcrierea genelor pentru IFN, generând speciile de ARNm

care codifică diferitele tipuri de IFN. Atașarea liganzilor la receptori recrutează tirozin kinaze din familia Janus kinazelor ce fosforilează proteine citoplasmatiche STAT (*signal transducer and activators of transcription*), determinând migrarea lor în nucleu și activarea genelor inductibile ale interferonului. Complexul de transmitere a semnalului activator este extrem de rapid și diferitele sale componente sunt strâns intricate. JAK "just another Kinase" sau Janus kinase sunt tirozinkinaze a căror funcție a fost recent precizată, ele având un rol central în căile de semnalizare inițiate de citokine între care și IFN α . Au fost descrise cel puțin 4 kinase Janus - TYK 2 și JAK 1 pentru IFN alfa/beta; respectiv JAK 1 și JAK 2 pentru IFN gama - care au rol critic în semnalizarea inițiată de citokine. STAT sunt factori latenți care pot activa expresia unor gene. După activare, STAT se mută în nucleu, se leagă de secvențele ADN țintă și determină transcrierea genelor reglate. Fosfotirozinele din coada fiecărui receptor pentru citokine sunt recunoscute de anumiți STAT și contribuie la specificitatea acțiunii lor.

Receptorul pentru IFN α este parte a sistemului de semnalizare JAK-STAT. Calea de semnalizare declanșată de legarea IFN de receptorul propriu poate fi rezumată astfel:

1. Receptorul necuplat de ligand cu lanțurile depărtate menține mesagerii: kinazele Janus (TYK2 și JAK1) și STAT în repaus;
2. Cuplarea IFN induce asamblarea complexului de semnalizare;
3. Activarea complexului de semnalizare are loc prin fosforilarea rezidiilor de tirozină;
4. STAT devine substrat pentru fosforilarea catalizată de kinazele Janus, se deplasează în nucleu unde derepresează anumite gene.

După interacțiunea IFN-receptor, ligandul (IFN) este internalizat și, funcție de celulă, degradat sau nu. Cuplarea receptorilor induce transcrierea mai multor gene celulare anterior represate și sinteza de noi proteine celulare. Pentru acțiunea antivirală a IFN, două proteine prezintă un interes particular: o proteinkinază care fosforilează subunitatea alfa a factorului de inițiere a sintezei proteice (eIF2) și 2'5'-oligoadenilat

sintetaza, enzimă cu activitate endoribonucleazică care degradează ARNm. Este bine stabilit că inhibiția multiplicării virale prin IFN survine la cel puțin două nivele: inhibarea traducerii și degradarea preferențială a ARNm viral.

Răspunsul în anticorpi anti-interferon. Ineficiența răspunsului la interferon a fost uneori atribuită apariției anticorpilor neutralizanți anti interferon. Incidența apariției anticorpilor este mai mare după interferonul alfa 2a (8-39%) decât după interferonul alfa 2b. Unii anticorpi preexistenți (heterologi) pot neutraliza interferonul (la bolnavi cu sarcom Kaposi sau carcinom renal). Prezența anticorpilor nu afectează răspunsul la medicament și nici incidența efectelor adverse. Totuși, unele condiții autoimune pot fi agravate. Anticorpii antiinterferon induși cu preparatele purificate obținute prin tehnologia ADN recombinant neutralizează multiple specii constitutive ale interferonului alfa natural.

4.3.2 LAMIVUDINA (vezi și capitolul 6). Lamivudina, descoperită de *GlaxoSmithKline*, și comercializată în colaborare cu *BioChem Pharma*, este un enantiomer al 3' thiocitidinei. Este un analog nucleozidic inhibitor al reverstranscriptazei virale, fiind activă în:

- infecția HIV, (preparate comerciale - **Epivir®**),
- hepatita B cronică (preparate comerciale - **Zeffix®**, **Epivir-HBV®**, **Heptovir®**, **Heptodin®**).

Lamivudina se prezintă sub formă de comprimate a 100 mg și 150 mg, precum și sub formă de soluție administrabilă per os, 10 mg/ml, la copii.

În infecția cu VHB, lamivudina se administrează oral, în priză unică 100 mg zilnic, numai în combinație cu interferon. Lamivudina nu se administrează în monoterapie, pentru că determină selecția rapidă de tulpini rezistente, atât în cazul VHB, cât și în cazul HIV. Întreruperea administrării lamivudinei nu trebuie să survină înainte de 12 luni, în caz contrar putând să asistăm la reluarea replicării virale, de multe ori a unor mutante rezistente la lamivudină. Rata apariției acestor mutații în gena pol a VHB este de 27% după un an și de 58% după doi ani.

Principalele efecte adverse ale administrării lamivudinei sunt: cefalee, oboseală, greață, diaree, rash, hematotoxicitate (mai ales în asociere cu AZT), creșterea transaminazelor serice, scăderea numărului neutrofilelor.

Utilizarea lamivudinei și a celorlalți analogi nucleozidici impune considerarea anumitor riscuri la întreruperea tratamentului. La fel ca la întreruperea cortizonului sau la inițierea chimioterapiei oncolitice, la întreruperea lamivudinei au fost raportate cazuri de exacerbare a hepatitei B cronice, cu creșteri de peste trei ori ale nivelului transaminazelor.

4.3.3. ADEFOVIR DIPIVOXIL (HEPSERA®)

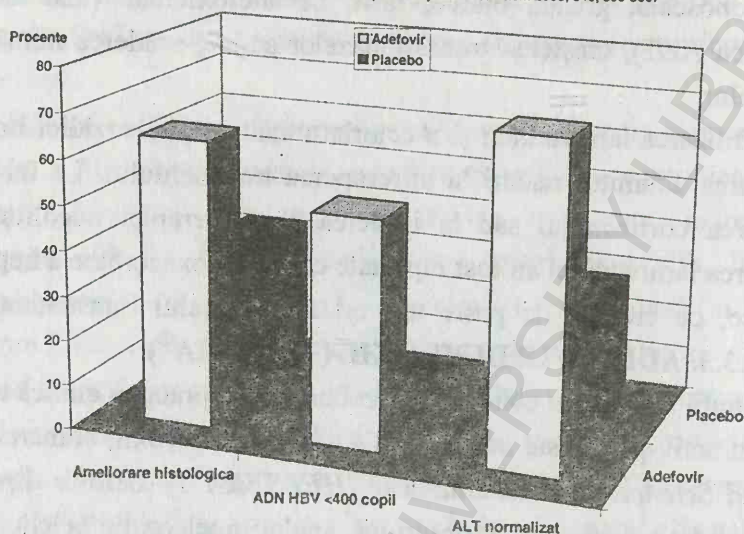
Studii recente au condus la introducerea în practica clinică a unui nou agent activ pe virusul hepatitic B - adefovir dipivoxil, comercializat de *Gilead Sciences* sub denumirea de **HEPSERA®**. Adefovir dipivoxil este un prodrug diester al adefovirului, analog nucleotidic aciclic, activ pe VHB. Adefovir este fosforilat de kinaze celulare la metabolitul activ – adefovir difosfat. În această formă inhibă reverstranscriptaza VHB prin competiție cu substratul natural-deoxiadenozin trifosfat, determinând stoparea elongării lanțului de ADN viral. Activitatea sa antivirală a fost determinată în vitro pe linii celulare de hepatom uman transfectate cu VHB. Variante de VHB rezistente la lamivudină au fost susceptibile la adefovir in vitro.

Hepsera este indicat în tratamentul hepatitei B cronice la adulți cu probe de replicare virală activă și de creștere persistentă a transaminazelor serice sau cu boală hepatică histologic activă. Medicamentul pare a fi activ și pe tulpinile VHB rezistente la lamivudină, la pacienți cu infecție VHB pre- și post- transplant hepatic, atât în boala hepatică compensată, cât și în cea decompensată.

Hepsera se prezintă sub formă de tablete a 10 mg adefovir dipivoxil și se administrează oral, o dată pe zi. Durata optimă a tratamentului și relația dintre răspunsul la tratament și prognosticul pe termen lung în ceea ce privește apariția cirozei decompensate sau a carcinomului hepatic primitiv nu sunt încă cunoscute.

Efectul adefovirului în hepatita B cronică

dupa Hadziyannis SJ. NEJM 2003; 340, 800-8007



Hepsera are biodisponibilitatea orală de 59%, absorbția nefiind influențată de ingestia de alimente. După administrarea unei doze unice de 10 mg, adefovir dipivoxil este rapid convertit în adefovir. Concentrația plasmatică maximă se atinge la circa 2 ore, iar apoi scade în manieră biexponențială, având un timp de înjumătățire de 7,4 ore. Se excretă renal, prin filtrarea glomerulară și secreție tubulară activă.

Următoarele precauții trebuie avute în vedere în cursul tratamentului cu Hepsera:

- Exacerbarea severă a hepatitei (creșteri de peste 10 ori ale nivelului transaminazelor serice) a fost observată după oprirea tratamentului cu antivirale, inclusiv a celui cu Hepsera. Aceste fenomene nu au fost acompaniate de decompensare hepatică, și în majoritatea cazurilor au fost autolimitante sau au dispărut la reluarea tratamentului. Totuși au existat și cazuri grave, unele letale, ceea ce impune monitorizarea atentă a funcției hepatice după întreruperea tratamentului.
- Datorită riscului de nefrotoxicitate, funcția renală trebuie atent supravegheată, în special la pacienții cu boli renale preexistente și la

cei cărora li se administrează concomitent alți agenți medicamentoși potențial nefrotoxici (ciclosporine, aminoglicozide, vancomicină, antiinflamatorii nonsteroidiene).

- Deși nu a fost demonstrată o eventuală acțiune a Hepsera pe ARN HIV, tratamentul cu acest medicament la pacienți cu infecție HIV nerecunoscută sau netratată poate duce la apariția tulpinilor HIV rezistente. Testarea pentru infecția HIV trebuie oferită tuturor pacienților tratați cu Hepsera.
- Utilizarea îndelungată a analogilor nucleozidici singuri sau în combinație cu alte antiretrovirale a fost asociată cu posibilitatea apariției acidozei lactice și hepatomegaliei severe, mai ales la femei.

Alte reacții adverse comune administrării Hepsera sunt oboseală, slăbiciune musculară, cefalee, dureri abdominale și greață.

4.4. Perspectivile introducerii altor agenți antivirali activi pe VHB. Rata moderată de succes obținută cu medicamentele folosite curent explică necesitatea testării continue a efectului altor antivirale (vezi tabel).

Antivirale avizate sau în curs de testare în tratamentul infecției cu VHB

Clasa de medicamente	Exemple	Mecanism de acțiune	Faza trialului clinic
Analogi nucleozidici	Lamivudina Adefovir Famciclovir Entecavir Emtricitabine (Fluorotiacitidina) Clevudina	Analog dC, inhibă polimeraza virală Analog dA, inhibă polimeraza virală Analog dG, inhibă polimeraza virală Analog dG, inhibă polimeraza virală Analog dC, inhibă polimeraza virală Analog pirimidinic	Acceptat Acceptat III, II/III II/III I/II I/II
Interferon	Pegasys, PEG IFN	Imunomodulator și antiviral	Acceptat
Vaccinuri	Epitopi HBc ADN VHB	Stimularea limfocitelor T citotoxice Amplificarea imunității celulare	Preclinic Preclinic
Terapie genică	Mutante negativ dominante ARN antisens Ribozime Oligonucleotide antisens	Interferă asamblarea virionilor VHB Degradează ARNm Degradează ARNm Oprește replicarea și traducerea	Preclinic Preclinic Preclinic Preclinic

Analogi nucleozidici. *Entecavir* este un analog de deoxiguanină care inhibă selectiv replicarea VHB și herpesvirusurilor. Studiile în vitro arată o activitate antivirală de 30 de ori mai puternică a entecavirului comparativ cu lamivudina. Un studiu recent realizat pe 181 de pacienți a aratat eficiența entecavirului la pacienții ce au dezvoltat tulpini virale rezistente la lamivudină. La 79% din cei tratați cu entecavir s-a obținut supresia replicării virale, demonstrată prin dispariția ADN/VHB, comparativ cu doar 13% din cei ce au primit lamivudină.

Famciclovir și ganciclovir au fost testați pentru activitate anti VHB. În ciuda eficienței lor în infecțiile herpetice, acești compuși nu par a fi promițători în hepatita B. Utilizarea pe termen lung a famciclovirului a fost asociată cu emergența unor tulpini rezistente și la lamivudină. Mielotoxicitatea este principalul dezavantaj al utilizării ganciclovirului. **Lobucavir**, un alt analog de guanozină, deși pare eficient în tratamentul hepatitei B cronice, are potențial carcinogenic, ceea ce pune sub semnul întrebării utilizarea sa pe termen lung.

Modulatori imunologici. *Theradigm-HBV* este un vaccin terapeutic ce constă într-o combinație de antigen HBc, un peptid T-helper și două molecule de acid palmitic ce cresc imunogenitatea. Vaccinul induce un răspuns specific în limfocite T citotoxice, dar pare să aibă un efect antiviral minor. Un alt compus ce stimulează activitatea citotoxică este un extract timic numit *Thymosin alfa-1*. Studii pilot preliminare au arătat rezultate încurajatoare, dar care trebuie confirmate.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Atkins M., Gray DF.: Lamivudine resistance in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1998; 28: 169.
2. Billich A. Entecavir (*Bristol-Myers Squibb*): *Curr Opin Investig Drugs* 2001; 2: 617-21.
3. Berenguer M., Prieto M., Rayon M., et al.: Famciclovir treatment in transplant recipients with HBV-related liver disease: disappointing results. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96, 526-33.

4. de Man RA., Wolters LM., Nevens F., et al.: Safety and efficacy of oral entecavir given for 28 days in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2001, 34: 578-82.
5. Di Marco V., Ferraro D., Bonura C., Parisi P., Sandonato L., Cappello M.: Continuous lamivudine therapy and outcome of HBV-related cirrhosis. *Hepatology* 2001; 34: A324.
6. Forns X., Sanchez-Tapias JM.: Laboratory diagnosis of hepatitis B. *Gastroenterol Hepatol*, 2001, 24, Suppl 1, 7-14.
7. Ghany MC., Doo E., Heller T., et al.: Changes in liver histology after four years of lamivudine therapy in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: A323.
8. Hultgren C., Weiland O., Milich DR., et al.: Cell-mediated immune responses and loss of HBeAg during successful lamivudine and famciclovir combination therapy for chronic replicating hepatitis B virus infection. *Clin Infect Dis*, 1999, 29, 1575-7.
9. Jeffers L., Heathcote E., Wright T., et al.: A phase II dose-ranging, placebo-controlled trial of adefovir dipivoxil for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Antiviral Res* 1998; 37: A197.
10. Kenilworth NJ., Villeneuve JP., Condreay LD., Willems B., et al.: Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31: 207-10.
11. Lau DT., Khokhlar F., Doo E., et al.: Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology* 2000, 32: 828-34.
12. Maddrey WC. Hepatitis B: an important public health issue. *J Med Virol*, 2000, 61, 362-6.
13. Marcellin P., Chang TT., Lim SG., et al.: A double-blind, randomized, placebo-controlled study of adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of patients with HBeAg+ chronic hepatitis B infection: 48-week results. *Hepatology* 2001; 34: A340.
14. Marcellin P., Sereni D, Sacks S, et al. Anti-HBV activity and tolerability of clevudine, a novel nucleoside analogue: initial results of a phase I/II 28-day study. *Hepatology* 2001; 34: A320.
15. McEvoy GK., ed. Interferon alfa. In: AHFS drug information 2001. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, 2002: 566-75.

16. Perrillo R., Schiff E., Yoshida E., et al.: Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology* 2000; 32: 129-34.
17. Perillo R., Schiff E., Hann HWL., et al.: The addition of adefovir dipivoxil to lamivudine in decompensated chronic hepatitis B patients with YMDD variant HBV and reduced response to lamivudine - preliminary 24 week results. *Hepatology* 2001; 34: A349.
18. Rayes N., Seehofer D., Hopf U., et al.: Comparison of famciclovir and lamivudine in the long-term treatment of hepatitis B infection after liver transplantation. *Transplantation*, 2001, 71, 96-101.
19. Rodriguez M., Perez R.: Current treatment of chronic hepatitis B *Gastroenterol Hepatol*, 2001, 24 Suppl 1, 51-7.
20. Schwetz BA.: From the Food and Drug Administration. *JAMA*, 2001, 286, 1166.
21. Suarez Garcia E., Romero Gomez M., Grande Santamaria L.: Current treatment of hepatitis B *Gastroenterol Hepatol*, 2001, 24 Suppl 1, 35-50.
22. Taniguchi T., Takaoka A.: A weak signal for strong responses: interferon-alpha/beta revisited. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2, 378-86.
23. Tassopoulos N., Hadziyannis S., Cianciara J., et al.: Entecavir is effective in treating patients with chronic hepatitis B who have failed lamivudine therapy. *Hepatology* 2001; 34: A340.
24. Wedemeyer H., Cornberg M., Manns MP.: PEG-interferons: significance for the treatment of viral hepatitis B and C *Dtsch Med Wochenschr*, 2001, 126, 1, S68-75.
25. Weinberg MS., Gunn RA., Mast EE., et al.: Preventing transmission of hepatitis B virus from people with chronic infection. *Am J Prev Med*, 2001, 20, 272-6.
26. Westland CE., Yang H., Delaney WE., et al.: Week 48 resistance surveillance in chronic hepatitis B patients enrolled in phase III clinical study of adefovir dipivoxil. *Hepatology* 2001; 34: A447.
27. Westland CE., Yang H., Namini H., et al.: Comparison of anti-HBV activity of adefovir against different lamivudine-resistant HBV strains in vitro and in liver transplant patients *Hepatology* 2001; 34: A446.

Capitolul 5

MEDICAMENTE ANTIVIRALE FOLOSITE ÎN TRATAMENTUL HEPATITEI C CRONICE

5.1. Infecția cu virusul hepatitic C (VHC). La nivel mondial, peste 170 milioane de persoane sunt infectate cu virusul hepatitic C, iar incidența infecției continuă să crească, datorită indicelui înalt de cronicizare - peste 80%. Mai mult, prevalența complicațiilor hepatitei C cronice va spori în următorii ani, ținând seama de istoria naturală a bolii, care duce în decurs de 10 ani, în proporție de 20-25% la dezvoltarea cirozei, și după alți 10 ani la apariția carcinomului hepatic. Se prevede că mortalitatea prin hepatită C cronică va crește de 2-3 ori până în 2020. Prevalența infecției VHC crește cu vârsta, situându-se în populația generală între 2,5 – 5,1%. Numărul estimativ de persoane infectate în România este cuprins între 500 000 și un milion, cu 2.800-5.200 noi infecții anual și o mortalitate specifică estimată de 8.000 – 10.000 decese anual.

Este util să precizăm câteva date esențiale legate de agentul etiologic și de modul de evoluție a infecției naturale, pentru a înțelege principiile ce stau la baza tratamentului. Virusul hepatitic C este un Flavivirus, cu genom ARNss cu regiuni hipervariabile. Rata replicării virale este extrem de înaltă, zilnic fiind produși aproximativ 10 trilioane virioni, astfel încât la pacienții infectați virusul atinge titruri plasmatice de peste 10 milioane copii ARN VHC/ml. Virusul hepatitic C prezintă o mare variabilitatea antigenică, fiind descrise cel puțin 6 genotipuri distincte, între care diferența de homologie în secvență este mai mare de 30%, și care au răspândire geografică bine conturată (topotipuri). În

interiorul fiecărui genotip există subtipuri, iar variabilitatea intrasubtip conduce la apariția qvasispeciilor.

Posibilitatea reinfecției cu genotipuri distincte este una din explicațiile ratei înalte a cronicizărilor în hepatita C. De asemenea au fost semnalate diferențe intragenotipic, ceea ce înseamnă că VHC poate evita răspunsul imun al gazdei, selectând dintre qvasispeciile care alcătuiesc populația virală variante nonneutralizabile.

Modul de progresie a hepatitei cronice în absența tratamentului este prezentat în tabelul 5.1, alcătuit pe baza unor studii care au definit momentul infecției:

Tabel 5.1. Progresia hepatitei C cronice în absența tratamentului

Țara	Nr. bolnavi	Durata urmăririi (ani)	Ciroze (%)	Decese (%)
Italia	135	7,5	32,3	4,8
Germania	86	8	24,4	?
Suedia	39	13	11	2,6
SUA	39	9,7	20,5	6

În SUA, costul anual al îngrijirilor pentru bolnavii cu hepatita C cronică este de 5,46 milioane dolari, comparativ cu 5,8 pentru astm; 7,1 pentru artrita reumatoidă și 107 pentru cancer (după Leigh et al. *Arch Int Med* 2001, 161, 2231).

5.2. Obiectivele tratamentului infecției VHC cronice. Scopul primar al terapiei în hepatita C cronică este scăderea încărcării virale (cu posibilitatea eliminării complete a virusului) și ameliorarea histopatologiei (încetinirea/stoparea evoluției spre fibroză hepatică, ciroză, insuficiență hepatică sau carcinom hepatocelular). Fibroza este aspectul histopatologic critic în evoluția hepatitei cronice, determinând gradual hipertensiune portală, hemoragii ale varicelor esofagiene, ascită, encefalopatie hepatică.

Prevenirea fibrozei este cheia tratamentului în hepatita C cronică. Mai mulți factori cresc rata progresiei și scad probabilitatea succesului terapeutic: vârsta peste 40 ani, sexul masculin, consumul fie și moderat, de alcool, medicația hepatotoxică, obezitatea, heterozigotismul pentru hemocromatoză și, nu în ultimul rând, genotipul viral. Practic, aproape toți bolnavii cu hepatită C cronică trebuie tratați; dar determinarea nivelului încărcării virale înainte de inițierea terapiei este obligatorie, iar aderența bolnavilor la tratament (compliance) garantează succesul.

În vederea inițierii și monitorizării unui tratament eficient în infecția cronică cu VHC, trebuie precizate următoarele noțiuni:

- **Momentul inițierii tratamentului.** Inițierea tratamentului este indicată în următoarele condiții:

- transaminaze crescute mai mult de 6 luni;
- nivelul ARN VHC detectabil;
- modificări histologice la puncția-biopsie hepatică de tip inflamație sau necroză moderată și grad scăzut de fibroză hepatică.

- **Răspunsul virusologic susținut la tratament.** Răspunsul favorabil poate fi definit în termeni biochimici (normalizarea transaminazelor) sau virusologici (negativarea detecției ARN VHC prin Rt-PCR). *Trebuie precizat că un răspuns favorabil nu înseamnă rezultate biochimice sau virusologice bune la terminarea tratamentului, ci răspuns bun susținut și la 6 luni de la încetarea terapiei.*

- **Factorii predictivi pentru răspuns virusologic susținut la 6 luni** sunt reprezentați de genotip VHC 2 sau 3; încărcare virală înaintea începerii tratamentului $< 2 \times 10^6$ copii ARN VHC/ml; sex feminin; vârstă sub 40 ani și absența fibrozei portale. În condițiile în care toți factorii enumerați sunt prezenți, tratamentul se indică pentru 6 luni, iar dacă există sub 4 factori se indică continuarea terapiei timp de 12 luni.

- **Eșec terapeutic.** Menținerea constantă a unui nivel crescut al transaminazelor serice sau detectarea constantă de ARN VHC

la pacienți aflați sub tratament definesc starea de **non responder**. Scăderea inițială a transaminazelor sau ARN VHC, urmată de creșterea ulterioară, în cursul sau la sfârșitul tratamentului este denumită recădere.

5.3. Terapii curente pentru hepatita C. Interferonul alfa și interferonul pegylat, în monoterapie sau în combinație cu ribavirina sunt tratamentele aprobate pentru hepatita cronică C. Nivelul viremiei condiționează succesul (care e tranzitoriu la valori ale ARN VHC peste 10^6 genom echivalent/ml).

5.3.1. Interferon. Definiția și mecanismul de acțiune al interferonului au fost prezentate pe larg la tratamentul hepatitei B cronice (capitolul 4). Pe scurt, reamintim că efectul antiviral al interferonului alfa este exercitat prin inhibarea replicării intracelulare a VHC prin acțiunea oligoadenilat sintetazei și a ribonucleazei, prin prevenirea infecției altor celule și scăderea expresiei antigenelor virale pe membrana hepatocitelor. Interferonul determină încetinirea progresiei fibrozei, regresia cirozei, ameliorări histopatologice vizibile chiar la nonresponderi.

În hepatita C, posologia recomandată pentru administrarea interferonului în monoterapie este 3 MIU de trei ori pe săptămână în zile alternative, în injecții intramusculare sau subcutanate. Normalizarea transaminazelor poate apărea rapid (2 săptămâni) sau tardiv (8-12 săptămâni). Tratamentul trebuie continuat 24 săptămâni la bolnavii cu răspuns bun (după alți autori chiar 1 an). Un procentaj de 40% dintre pacienții astfel tratați au un răspuns inițial favorabil, caracterizat prin:

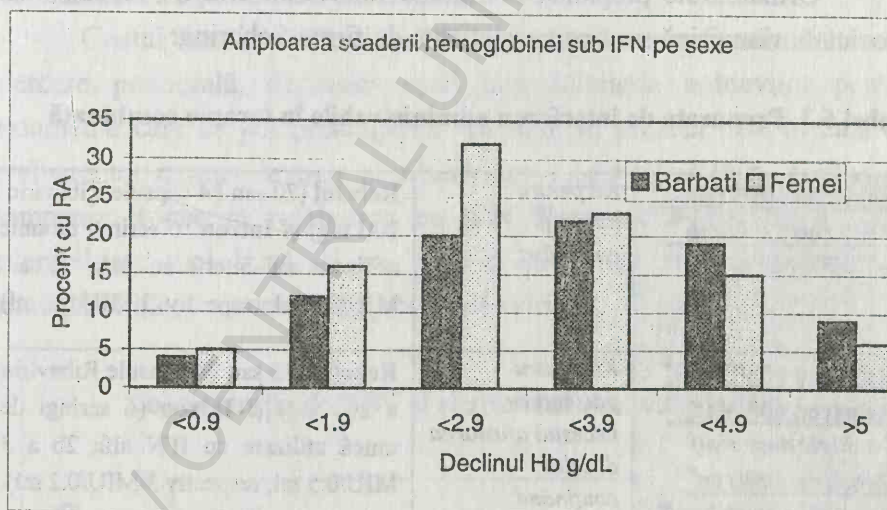
- normalizarea transaminazelor (chiar după 12 săptămâni),
- ameliorarea histologiei hepatice (la 30-50% din cazuri)
- dispariția completă a ARN/VHC seric.

Tratamentul se întrerupe la bolnavii care nu răspund după 12 săptămâni. Încercarea de a crește dozele la acești bolnavi nu a dus la rezultatele așteptate. Raportul cost - eficiență al terapiei cu interferon în infecția VHC este evaluat comparativ în tabelul următor:

Tabel 5.2. Costul terapiei cu interferon în termeni de eficiență, comparativ cu intervenții în alte boli

Tratament	Câștigul datorat prelungirii duratei vieții active
Administrarea IFN în monoterapie timp de 12 luni	5.000 USD
Administrarea vaccinului pneumococic la vârstnici	9.000 USD
Screening pentru cancer de sân prin mamografie	20.000 USD
Tratament antihipertensiv	88.000 USD

De asemenea, trebuie luate în considerare reacțiile adverse, dintre care cea mai redutabilă este anemia. Graficul redă procentul de pacienți la care apare scăderea concentrației hemoglobinei sub tratament cu interferon.



5.3.2. Tratamentul combinat-ribavirină plus interferon. La întreruperea tratamentului cu interferon apar frecvent recidive, astfel că un răspuns virologic susținut este obținut doar la 6-21 % dintre pacienții tratați numai cu interferon. *De aceea, interferonul este considerat un bun inițiator al răspunsului la tratament, dar un slab medicament de întreținere al clearance-ului viral.* Din acest motiv, monote-

rapia standard cu interferon a fost înlocuită cu **tratamentul combinat - ribavirină plus interferon**.

Dozele uzuale administrate în schemele terapeutice combinate sunt de 1000-1200 mg/zi ribavirină administrată per os și 3 MIU IFN alfa 2b injectabil subcutanat, de 3 ori pe săptămână, pentru o perioadă de 6-12 luni.

La pacienți cu greutate corporală sub 75 kg se administrează ribavirina oral în doză de 1000 mg/zi (400 mg dimineața și 600 mg seara) în combinație cu interferon alfa-2b 3 MIU de 3 ori pe săptămână, injectabil subcutanat.

La pacienți cu greutate peste 75 kg se administrează ribavirina oral 1200 mg/zi (600 mg dimineața și 600 mg seara) asociat cu interferon alfa-2b, în aceleași doze ca mai sus.

Următoarele preparate conținând interferon alfa 2b recombinant asociat cu ribavirină sunt comercializate de firma Schering:

Tabel 5.3. Preparate de interferon administrabile în terapie combinată

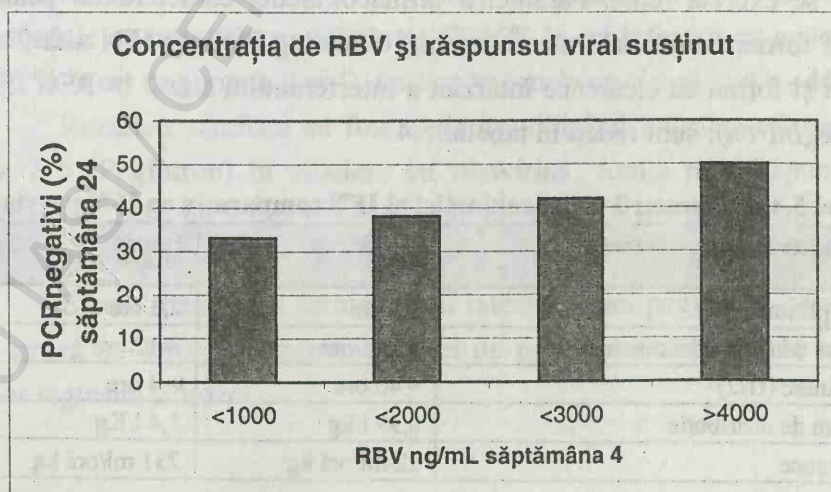
Rebetron 1000/Pak-3® Rebetron 1200/Pen®	<i>Kit pentru pacienți < 75 kg conținând:</i>	Rebetol (70 sau 84 capsule Ribavirin a 200 mg) și Intron (6 seringi de unică utilizare cu interferon alfa 2b a 3 MIU/0.5 ml, respectiv, 3 MIU/0.2 ml)
Rebetron 600/Pak-3® Rebetron 600/MDV® <i>(multiple dose vial)</i> Rebetron 600/Pen® Rebetron1000/MDV® Rebetron 1000/Pen®	<i>Kit pentru pacienți ce necesită ajustarea dozelor, conținând:</i>	Rebetol (42 sau 70 capsule Ribavirin a 200 mg) și Intron (6 seringi de unică utilizare cu IFN alfa 2b a 3 MIU/0.5 ml, respectiv 3 MIU/0.2 ml)
Rebetron 1200/Pak 3® Rebetron 1200/MDV®	<i>Kit pentru pacienți > 75kg, conținând:</i>	Rebetol (84 cps Ribavirin a 200 mg) și Intron (6 seringi cu IFN alfa 2b a 3 MIU/ 0.5 ml).

Dacă apar reacții adverse importante (hemoglobina sub 10 g/dl), doza de ribavirină se scade la 600 mg/zi. Tratamentul se întrerupe la concentrații ale hemoglobinei de 8,5 g/dl. De asemenea, asocierea se

folosește cu precauție la pacienții cu clearance al creatininei mai mic de 50 ml/minut.

Detalii despre mecanismul de acțiune al ribavirinei au fost prezentate pe larg în capitolul 3 (Tratamentul infecției cu VRS). Ribavirina administrată în monoterapie nu induce un răspuns virusologic susținut, dar menține și stimulează răspunsul indus de interferon. Pacienții la care nu se constată negativarea ARN/VHC după 24 săptămâni au puține șanse de-a răspunde la tratament. Răspunsul susținut după terapia combinată este în jur de 30% la bolnavii cu genotipul 1b VHC și 70% la cei cu genotipurile 2 și 3, și crește proporțional cu concentrația de ribavirină atinsă în organism. Regula 80/80/80 înseamnă că bolnavii care iau peste 80% din doza IFN, peste 80% din doza de ribavirină și care respectă în peste 80% din cazuri intervalele între cure recomandate au șanse mari de vindecare.

Costul terapiei duble ca și efectele adverse semnificative (anemie, pierdere ponderală, depresie) scad însă toleranța bolnavilor pentru tratamente care se pot prelungi 12 -18 luni. În prezent este în curs de evaluare un izomer levogir al ribavirinei - **LEVOVIRINA**, produs de compania Roche în colaborare cu ICN Pharmaceuticals. Aceasta are tolerabilitate mai bună, și nu pare a determina anemie hemolitică-principalul efect advers al terapiei cu ribavirină.



5.3.3. Interferon pegylat. Interferonii au timp de înjumătățire scurt și persistă în ser doar câteva ore, astfel încât administrarea în 3 doze săptămânal determină fluctuații ale concentrației interferonului seric, ceea ce ar putea contribui la apariția de mutante VHC rezistente. Folosirea unor doze zilnice crescute de interferon, deși a îmbunătățit răspunsul inițial la terapie, nu a determinat o rată mai mare a răspunsului virusologic susținut.

Pentru ameliorarea farmacocineticii s-a introdus un preparat retard, numit interferon pegylat. Datorită moleculei sale mari, interferonul pegylat este rezistent la proteoliză, ceea ce îi crește timpul de înjumătățire plasmatic. Interferonul pegylat este o nouă formulă de prezentare care pornește de la proprietatea polietilenglicolului (PEG) de a stabili steric moleculele proteice. PEG polimerizează în lanțuri lungi care se atașează moleculei de IFN prelungindu-i semivida și ameliorând posologia. Reagentul PEG utilizat în producerea acestui nou medicament a fost dezvoltat de *Shearwater Corporation, Huntsville, Alabama, SUA*. Există două forme de interferon pegylat: IFN alfa 2b atașat la un lanț PEG neramificat de 12 kD (*PEG-Intron® - Schering Plough*) și IFN alfa 2a atașat la un lanț PEG ramificat de 40 kD (*Pegasys® - Roche*). Cele două forme diferă atât ca timp de înjumătățire - mai mare pentru forma 40 kD, care este metabolizată în ficat, cât și ca mecanism de excreție - PEG IFN 12kD se excretă renal. Parametrii farmacocinetici caracteristici pentru cele 2 forme comerciale ale companiei Schering-Plough: IFN alfa 2b - *Intron* și forma cu clearance întârziat a interferonului alfa 2b - PEG IFN 12 (*PegIntron*), sunt redați în tabelul 5.4.

Tabel 5.4 . Parametrii farmacocinetici ai IFN comparativ cu IFN pegylat

Parametrul farmacocinetic	PegIntron	Intron
T1/2 plasmatic	4,6 ore	2,3 ore
Durata concentrației maxime	48-72 ore	8-12 ore
Eliminare (t1/2)	~ 40 ore	~ 4 ore
Volum de distribuție	0,99 l/kg	1,4 l/Kg
Clearance	22 ml/oră kg	231 ml/oră kg

Date clinice mai numeroase provin din studiile cu PEG IFN 40 (interferon pegylat ramificat alfa 2a cu greutate moleculară 40 kD) – denumire comercială **Pegasys®** - producător Roche. Autoritățile pentru autorizarea medicamentelor din Uniunea Europeană și FDA (Food and Drug Administration), din SUA au aprobat în cursul anului 2002 utilizarea Pegasys în tratamentul adulților cu hepatită C cronică, cu boală hepatică compensată, și care nu au fost tratați anterior cu interferon alfa. Interferonul pegylat determină răspuns virusologic susținut la cei cu hepatită C cronică infectați cu genotipul 1 în 28% din cazuri și la cei infectați cu genotipurile 2 sau 3 în 56% din cazuri (de circa 4 ori mai mare comparativ cu monoterapia cu interferonul convențional). Pegasys are absorbție susținută, distribuție restrictivă, și clearance redus, ceea ce permite administrarea injectabilă o dată pe săptămână. În monoterapie doza recomandată este o singură injecție subcutanat săptămânal, conținând 180 mcg interferon alfa 2a.

Unul din beneficiile suplimentare ale Pegasys este posibilitatea de a determina răspuns favorabil la tratament după numai 3 luni. Un avantaj neașteptat al interferonului pegylat este imunogenitatea mai redusă comparativ cu preparatul standard. Studiile clinice aflate în desfășurare evaluează asocierea Pegasys 1-1,5 mcg/kc pe săptămână cu 800-1000 mg/zi ribavirină, timp de 48 de săptămâni. Răspunsul virusologic susținut după Peginterferon + Ribavirină este evaluat ca pozitiv la 50 – 60% din persoanele cu hepatită cronică (între 42-46% la cei infectați cu genotip 1 și 76 % la cei cu genotip 2 și 3), iar la persoanele cu ciroză la 43 – 44% .

Rezultate similare au fost obținute utilizând interferonul pegylat alfa 2 b (PegIntron) în asociere cu ribavirină. Astfel rata răspunsului virusologic susținut a fost per ansamblu de 54%, cu limite cuprinse între 42% la genotipul 1 și 82% la genotipurile 2-3.

Efectul benefic al administrării interferonului pegylat la persoane cu ciroză se datorează încetinirii ratei de progresie sau în unele cazuri chiar regresiei fibrozei.

Câteva reacții adverse trebuie monitorizate: depresia/iritabilitatea, febra, greața, reacțiile locale. Incidența lor pare să fie similară pentru preparatul clasic și cel retard (vezi tabel 5.5).

Tabel 5.5 Incidența RA determinate de IFN comparativ cu PEG IFN

Reacția adversă	Procente pacienți ce prezintă RA	
Combinația terapeutică	IFN + ribavirină	PEG IFN + ribavirină
Întreruperea datorată RA	13	13
Reducerea dozei datorată anemiei/neutropeniei	13/8	12/10
Simptome asemănătoare gripei		
- astenie/oboseală	18/60	16/62
- febră	33	44
- cefalee/amețeală	58/17	58/21
- artralгии/mialгии	28/50	34/48
Simptome gastro-intestinale		
- anorexie/ scădere în greutate	27/20	29/17
- diaree/ greață/vomă	17/33/12	16/36/14
Tulburări neuropsihice		
- dificultăți de concentrare	21	17
- depresie/insomnie	34/41	29/40
- iritabilitate	34	34
Simptome respiratorii		
- tuse/dispnee	13/24	15/23
Simptome dermatologice		
- alopecie/ uscăciunea pielii	32/23	29/18
- prurit/rash	28/23	26/22
- inflamație/alte reacții la locul injecției	18/36	27/59

5.4. Terapii de viitor. Noi direcții terapeutice sunt în studiu. Acestea vizează fie modularea răspunsului imun al gazdei prin stimularea sintezei citokinelor Th1, fie inhibarea replicării virale.

În acest sens se testează un inhibitor al polimerizării proteinelor virale E1/E2 (*Synergy*), precum și o serie de inhibitori ai enzimelor VHC codificate: proteaza (*Vertex, Boehringer Ingelheim*), helicaza (*Schering*), polimeraza (*Akros*).

Studii recente testează de asemenea utilizarea oligonucleotidelor antisens ce leagă secvențe specifice ale ARN VHC, rezultatul fiind formarea unor hibrizi antisens care inhibă replicarea ARN, transcripția sau translația precum și a ribozimelor, molecule ARN ce catalizează ruperea acidului nucleic viral.

Un astfel de compus este Heptazyme, ce clivează ARN VHC, determinând stoparea replicării virale. Deoarece ribozimele acționează la nivelul unor regiuni înalt conservate, posibilitatea apariției unor tulpini rezistente este redusă. Nu în ultimul rând se are în vedere posibilitatea transferului de gene ce codifică proteine cu rol în întreruperea asamblării virionilor.

Interleukina 12 (IL 12) - joacă un rol important în elaborarea unui răspuns imun celular eficient, îndreptat împotriva patogenilor intra-celulari.

În ciuda unei eficacități antivirale scăzute a IL-12 asupra întregii populații VHC, s-a observat efectul semnificativ pe fluctuațiile quasispeciilor. Dacă variante rezistente la IFN alfa pot fi sensibile la IL-12 și viceversa, o combinație de IFN alfa și IL-12 recombinanta umană ar putea acționa sinergic împotriva unui spectru larg de variante VHC.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Asahina Y., Izumi N., Uchihara M., et al.: A potent antiviral effect on hepatitis C viral dynamics in serum and peripheral blood

- mononuclear cells during combination therapy with high-dose daily interferon alfa plus ribavirin and intravenous twice-daily treatment with interferon beta. *Hepatology*, 2001, 34, 377-84.
2. Azanza Perea JR.: Pegylated interferons: preliminary review of their pharmacokinetic characteristics. *Rev Clin Esp*, 2001, 201, 205-12.
 3. Battaglia AM., Hagmeyer KO.: Combination therapy with interferon and ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C infection. *Ann Pharmacother*, 2000, 34, 487-94.
 4. Brown PJ., Neuman MG.: Digestive Disease Week 2000 conference report: New treatments for chronic hepatitis C. *Can J Clin Pharmacol*, 2001, 8, 67-71.
 5. Bruchfeld A., Stahle L., Andersson J., et al.: Interferon and ribavirin therapy in dialysis patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16, 1729.
 6. Collier J., Chapman R.: Combination therapy with interferon-alpha and ribavirin for hepatitis C: practical treatment issues. *BioDrugs*, 2001, 15, 225-38.
 7. Cummings KJ., Lee SM., West ES., et al.: Interferon and ribavirin vs interferon alone in the re-treatment of chronic hepatitis C previously nonresponsive to interferon: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA*, 2001, 285, 193-9.
 8. Davis GL.: Combination treatment with interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis*, 1999, 3, 811-26.
 9. Erhardt A., Petry W., Ebel M., et al.: Antiviral therapy of hepatitis C. *Z Gastroenterol*, 2000, 38, 259-69.
 10. Fontaine H., Pol S.: Side effects of interferon-alpha in treating hepatitis C virus infection. *Transplant Proc*, 2001, 33, 2327-9.
 11. Heathcote J., Shiffman ML., Cooksley G., et al.: Multinational evaluation of the efficacy and safety of once weekly PEG interferon alpha-2a (PEG-IFN) in patients with chronic hepatitis C (CHC) with compensated cirrhosis. *Hepatology*. 1999; 30: 316A.

12. Kakuda TN., Brinkman K.: Mitochondrial toxic effects and ribavirin. *Lancet*, 2001, 357, 1802-3.
13. Lee SS., Sherman M.: Pilot study of interferon-alpha and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C and normal transaminase values. *J Viral Hepat*, 2001, 8, 202-5.
14. Ogana G., Tocco A., Garrucciu G., et al.: Patterns of response during therapy with interferon and outcome of retreatment with interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol*, 2001, 33, 254-5.
15. Pianko S., McHutchison JG.: Treatment of hepatitis C with interferon and ribavirin. *J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 15, 581-6.
16. Saracco G., Ciancio A., Olivero A., et al.: A randomized 4-arm multicenter study of interferon alfa-2b plus ribavirin in the treatment of patients with chronic hepatitis C not responding to interferon alone. *Hepatology*, 2001, 34, 133-8.
17. Shiffman ML., Hofmann CM., Sterling RK., et al.: A randomized, controlled trial to determine whether continued ribavirin monotherapy in hepatitis C virus-infected patients who responded to interferon-ribavirin combination therapy will enhance sustained virologic response. *J Infect Dis*, 2001, 184, 405-9.
18. Schwetz BA.: From the Food and Drug Administration. *JAMA*, 2001, 286, 1166.
19. Sookoian S., Castano G., Frider B., et al. Combined therapy with interferon and ribavirin in chronic hepatitis C does not affect serum quasispecies diversity. *Dig Dis Sci*, 2001, 46, 1067
20. Souvignet C., Zarski JP.: Combination treatment for chronic hepatitis C: what is the role of ribavirin? *Fundam Clin Pharmacol*, 2000, 14, 321-5.
21. Trepo C.: Phase III results of pegylated interferon alpha-2b. Program and abstracts of the 35th Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2000; Rotterdam, The Netherlands.

22. Wedemeyer H., Cornberg M., Manns MP.: PEG-interferons: significance for the treatment of viral hepatitis B and C Dtsch Med Wochenschr, 2001, 126 Suppl 1, S68-75.
23. Zeuzem S.: Evaluation of the safety and efficacy of once weekly Peginterferon alpha-2a (PEGASYS) for chronic hepatitis C - A multinational randomised study. Program and abstracts of the 35th Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2000 Rotterdam, The Netherlands

Capitolul 6

CHIMIOTERAPIA INFECȚIEI HIV

6.1. Premize. După 1995, utilizarea câtorva clase de antivirale, în cadrul unor scheme terapeutice complexe, a transformat infecția HIV într-o boală cronică cu o evoluție de ani sau decade. Trei elemente, care pot fi monitorizate prin tehnici bine puse la punct, decid evoluția bolnavului infectat HIV sub tratament:

- virulența quasispeciilor dominante ale tulpinilor HIV circulante;
- determinanții genetici ai susceptibilității bolnavului la infecție;
- eficiența antiretroviralelor corelată cu aderența bolnavului la tratament.

Tabel 6.1. Determinanți ai succesului terapiei antiretrovirale

Determinanți care depind de:	Metode de evaluare
Virulența tulpinilor HIV	Incărcarea virală, antigenemia p24 Numărul limfocitelor CD4
Genetica gazdei	Polimorfismul receptorilor pentru chemokine Haplotipul antigenelor de histocompatibilitate Răspunsul imun specific
Medicamente	Debutul administrării medicamentelor Aderența la tratament Interferența cu alte medicamente, toxicitate

Acest capitol nu propune decât un breviar al principiilor general acceptate în terapia antiretrovirală. Fiind vorba de un subiect în continua reevaluare care tinde să devină o adevărată subspecialitate

a patologiei infecțioase, cititorul interesat este încurajat să consulte siturile web indicate la sfârșitul capitolului.

6.2. Medicamentele antiretrovirale. Există trei clase de medicamente folosite curent în terapia infecției HIV:

- analogii nucleozidici inhibitori ai reverstranscriptazei virale (RT) - NRTI;
- inhibitorii nonnucleozidici ai RT – NNRTI;
- inhibitorii proteazei virale - PI.

A. Analogii nucleozidici inhibitori ai reverstranscriptazei virale - NRTI sunt prodroguri. Ei trebuie transformate în organism în compuși 5'-trifosfatați pentru a-și manifesta activitatea antivirală. Analogii nucleozidici sunt compuși aparținând clasei dideoxinucleozidelor, substanțe chimice formate dintr-o bază azotată și un rest glucidic, a cărui grupare hidroxil din poziția 3' a fost înlocuită cu un alt substituent, care nu permite participarea acestei structuri la legături fosfodisterice. În celulele umane, analogii nucleozidici sunt fosforilați de enzimele celulare cu formarea unor intermediari activi 5'-trifosforilați. Activarea prin fosforilare este realizată de enzime diferite pentru fiecare dintre compușii acestei clase, ceea ce explică diferențele observate în ceea ce privește activitatea antiretrovirală și toxicitatea.

Dideoxinucleozidele trifosforilate au efect inhibitor asupra transcrierii genomului HIV. Mecanismele care stau la baza acestei activități sunt:

- blocarea elongației lanțului ADN rezultat prin reverstranscriere, datorită imposibilității poziției 3' a dideoxinucleozidelor de a participa la legături fosfodiesterice cu alte nucleozide;
- competiția cu nucleozidele fiziologice la nivelul situsurilor de legare ale reverstranscriptazei.

Selectivitatea acțiunii dideoxinucleozidelor asupra reverstranscriptazei se datorează faptului că enzima virală, spre deosebire de ADN polimeraza alfa a celulelor gazdei, are afinitate mai mare pentru aceste molecule decât pentru nucleozidele fiziologice. Pe de altă parte, ADN

polimeraza gama (mitocondrială) a celulelor gazdei este mai sensibilă la acțiunea inhibitorie a dideoxinucleozidelor, ceea ce explică efectele toxice ale acestor substanțe.

Tabel 6.2. Caracteristicile principalelor NRTI

Nume generic/ comercial	Prezentare	Doza	Precauții	Reacții adverse
Zidovudina (AZT, ZDV) <i>Retrovir® -</i> 3TC+AZT <i>Combivir® -</i> 3TC+AZT+ABC <i>Trizivir® -</i> <i>Glaxo SmithKline</i>	Cps 100 mg, tb. 300 mg 10 mg/ml sol p.o. sau iv (copii) 150mg 3TC+ 300mgAZT 150mg3TC+300mgAZT +300mgABC	200 mg tid 300 mg bid, 360 mg/m ² /zi bid 1 bid 1bid	Insuficiență renală, hepatică	Anemie, neutropenic, greață, insomnie cefalee
Didanozina (ddI) <i>Videx®-Bristol</i> <i>Myers Squibb</i>	Tb.25,50, 100, 150,200mg Pudră pentru suspensie orală 100, 167, 250mg (copii)	200, 250 mg bid 240 mg/m ² /zi bid	Nu se ia odată cu alimente, conține antacid	Pancreatită, neuropatie periferică, durcri abdominale, diaree
Zalcitabina (ddC) <i>Hivid®-Hoffman</i> <i>LaRoche</i>	Tb.0.375, 0.75mg Copii:	0.75 mg tid 0.03 mg/kg/zi bid		Neuropatie periferică, stomatită
Stavudina (d4T) <i>Zerit®-Bristol</i> <i>Myers Squibb</i>	Cps 15, 20, 30, 40 mg; sol po 1mg/ml(copii)	40 mg bid 2mg/kg/zi bid	Insuficiență hepatică	Neuropatie
Lamivudina (3TC) <i>Epivir®-</i> <i>GlaxoSmithKline</i>	Tb. 150 mg, sol. po 10 mg/ml (copii)	150mg bid 8 mg/kg/zi bid		Acidoză lactică
Abacavir (ABC) <i>Ziagen®-Glaxo</i> <i>SmithKline</i>	Tb 300 mg Sol. po 20 mg/ml (copii)	300 mg, 1tb/zi 16 mg/kg/zi	Insuficiență hepatică, renală	Vomă, oboseală,
Tenofovir Disoproxil Fumarat <i>Viread®</i> <i>Gilead</i>	Tb. 300 mg	300 mg , 1tb/zi	Insuficiență renală	Astenie, cefalee, diaree, greață, vomă

N.B. Toate NRTI pot determina acidoză lactică severă sol po- soluție pentru administrare orală; sol iv - soluție pentru administrare intravenoasă; tb- tablete; cps capsule, bid- de 2 ori pe zi, tid- de 3 ori pe zi

Un nou NRTI- **Coviracil** (emtricitabine), administrabil o dată pe zi, produs de *Triangle Pharmaceuticals/Abbott* se afla în studii clinice de fază III.

B. Inhibitorii nonnucleozidici ai reverstranscriptazei virale
– NNRTI sunt compuși policiclici diverși care blochează direct activitatea RT, cuplând situri adiacente domeniului catalitic al enzimei. NNRTI au o activitate antiretrovirală adesea modestă, iar întrebuintarea în monoterapie conduce rapid la apariția de mutante rezistente. Efectul lor în combinații cu medicamente din alte clase (bi sau triterapie) este extrem de bun.

Tabel 6.3. Caracteristicile principalelor NNRTI

Nume generic/ comercial	Prezentare	Doza	Precauții	Reacții adverse
Nevirapina <i>Viramune®</i> - <i>Boehringer Ingelheim</i>	tb 200 mg, sol po 50 mg/5 ml	200 mg /zi pt. 14 zile, apoi 200 mg bid	În boli hepatice	Rash, hepatită
Delavirdine <i>Rescriptor®</i> - <i>Pfizer</i> .	tb 100 , 200 mg	400 mg tdi	În boli hepatice	Rash, hepatită
Efavirenz <i>Sustiva®</i> - <i>Bristol Myers Squibb</i>	Cps 50, 100, 200 mg	600 mg/zi	în boli hepatice	Rash,semne neuro-psihiice, hepatită

N.B. Tratamentul cu NNRTI a trebuit întrerupt datorită rashului la 7% din pacienții care luau nevirapine, la 4.3% din cei ce luau delavirdine, la 1.7 % din cei ce luau efavirenz. Toate NNRTI determină alterarea testelor hepatice.

Trei noi NNRTI sunt testați - 2 se află în studii clinice de fază III - **Coactinon** (emvirin), produs de *Mitsubishi Pharma/Triangle*- și **Capravirine** (AG1549) produs de *Shionogi/Pfizer*, iar unul este în studii clinice de fază a II - **TMC 120**, produs de *Tibotec-Virco/Johnson and Johnson*.

C. Inhibitori de protează - PI. Proteinele HIV sunt sintetizate ca precursori sub forma unor lungi lanțuri polipeptidice ce trebuiesc

clivate în fragmente de către proteazele virale, pentru a deveni funcționali.

Tabel 6.4. Caracteristicile principalelor PI

Nume	Prezentare	Doza	Precauții	Reacții adverse
Indinavir Crixivan® - Merk	200, 333, 400 mg cps	800 mg tid	Se ia pe stomacul gol cu 1,5 l lichide pentru evitarea formării calculilor renali	Dureri abdomen, cefalee hiperglicemie, sângerări
Nelfinavir Viracept® - Agouron Pharm,	250 mg tb 50mg/g pudră po	750 mg 3 tbl tid; 5 tbl bid	Se ia cu alimente	Flatulența, rash, sângerări
Ritonavir Norvir® - Abbott	100 mg cps 600 mg/7.5 ml sol po	600 mg bid; primele 10 zile 1/2	Se ia în timpul mesei	Slabire, cefalee, alterare gust, sângerări
Saquinavir ² Invirase® Fortovase® Hoffman LaRoche	200 mg cps hard gel cps soft gel	600 mgx 3 tid	Se ia cu prânz bogat in lipide	Teste hepatice modificate, sângerări
Amprenavir Agenerase® - GlaxoSmith Kline	50,150 mg tb 15mg/ml sol po	1200 mg (8caps) bid	Absorbție scăzută cu pranz lipidic	Vomă, leziuni periorale Rash, sensibilizare la bolnavi alergici la sulf
Lopinavir/ Ritonavir Kaletra® - Abbott		400/100 mg (3caps) bid	Se ia cu alimente	Oboseala, cefalee, pancreatita, sangerari

N.B. ¹Toți PI pot determina hiperglicemie și lipodistrofii, precum și tulburări digestive minore de tip: greață, diaree

²Saquinavirul este prezentat sub forma capsulelor hard-gel (Invirase) absorbit precar și asociat cu ritonavirul pentru a crește biodisponibilitatea; sau capsule soft-gel (Fortovase) care se absorb mai bine.

Practic, proteaza virală clivează precursorul gag-pol în proteine structurale (p24, p17, p7) și în enzime virale (între care RT și proteaza p32 însăși). Inhibitorii de protează sunt structuri peptidomimetice, ce nu mai pot fi clivate.

PI leagă siturile de clivare, blocând acțiunea proteazelor și determinând formarea unor progeni virali care nu se maturează și nu sunt infecțioși. PI sunt medicamente active ca atare: nu trebuiesc transformate în organism ca în cazul fosforilării NRTI. PI acționează atât în celulele infectate productiv, cât și în cele infectate latent, penetrarea lor intracelulară fiind bună.

Patru noi PI sunt în curs de testare: două în studii clinice de fază III - **Tipranavir** (PNU140690), produs de *Boehringer Ingelheim*, respectiv **Fosamprenavir**, produs de *GlaxoSmithKline/Vertex*; iar alte două în studii clinice de fază II **Atazanavir** (BMS232632), administrabil în doză unică, produs de *Brystol Myers Squibb*, respectiv, **Mozenavir** (DMP450) produs de *Brystol Myers Squibb/Triangle Pharmaceuticals*.

6.3. Farmacologie și toxicitate. Principalele caracteristici farmacologice ale antiretroviralelor utilizate în practică sunt sumarizate în tabelul 6.5. Studii mai vechi au subliniat interferențe în absorbția, metabolizarea și toxicitatea medicamentelor asociate. Datele mai noi adaugă alte surse de variabilitate în privința rezultatelor terapiei combinate. Acestea țin de polimorfismul genetic al pacientului, de alte medicamente nespecifice administrate simultan (inclusiv ceaiuri sau alte preparate naturiste), de dietă. Cele mai multe NNRTI și PI sunt inductori (1), substraturi (2) sau inhibitori (3) ai sistemului citocrom P450 hepatic (Cyp450). Prescrierea simultană a mai multor medicamente care sunt detoxificate de Cyp450 poate conduce la fenomene variate, de la subdozare la toxicitate. Ritonavirul este cel mai cunoscut inhibitor al Cyp450. El este greu tolerat și, de aceea, se prescrie subdozat, pentru efectul colateral de ameliorare a profilului farmacocinetic al medicamentelor cu care este asociat.

Tabel 6.5. Caracteristicile farmacologice ale antiretroviralelor

Nume generic	Biodisponibilitate p.o.	T1/2 plasmatic	Eliminare
<i>Inhibitori nucleozidici de reverstranscriptază- NRTI</i>			
Zidovudina	60%	1.1 ore	Excreție renală a metabolitilor glucuronidați
Didanozina	30-40 %	1.6 ore	50% se excretă renal
Zalcitabina	85 %	1.2 ore	70% se excretă renal
Stavudina	86 %	1 ore	50% se excretă renal
Lamivudina	86 %	3-6 ore	Excreție renală
Abacavir	83%	1.5 ore	Excreție renală a metabolitilor
<i>Inhibitori nonnucleozidici de reverstranscriptază- NNRTI</i>			
Nevirapina	>90 %	25- 30 ore	Inductor de cyt P450 3A. Se excretă 80 % în urină ca metaboliți glucuronidați, 10% în materiile fecale
Delavirdine	> 85 %	5.8 ore	Inhibitor de cyt P450 3A Se excretă 51 % în urină ca metaboliți, 44 % în materiile fecale
Efavirenz	?	40-55 ore	Inductor/inhibitor de cyt P450 3A. Se excretă 14-34 % în urină ca metaboliți, 16-61 % în materiile fecale
<i>Inhibitori de protează- IP</i>			
Indinavir	65%	1.5-2 ore	Inhibitor al cyt P450 3A4 (mai puțin ca ritonavir)
Ritonavir	?	3-5 ore	Inhibitor potent al cyt P450 3A4
Nelfinavir	20- 80 %	3.5-5 ore	Inhibitor al cyt P450 3A4 (mai puțin ca ritonavir)
Saquinavir*	4%	1-2 ore	Inhibitor al cyt P450 3A4 (mai puțin ca ritonavir)
Amprenavir	?	7.1-10.6	Inhibitor al cyt P450 3A4 (mai puțin ca ritonavir, similar cu indinavir, nelfinavir)

În general, asocierile medicamentoase se aleg pentru a permite:

- un index terapeutic care să tolereze variabilități (și erori) individuale largi;
- administrarea a cât mai puține doze zilnic;
- evitarea selecției mutantelor polirezistente.

În legătură cu polirezistența, un mecanism nou a fost recent evidențiat: activarea glicoproteinei P (pompa de eflux) care drenează medicamentele extracelular. Pe de altă parte, aceeași glicoproteină P poate facilita accesul unor medicamente în sanctuarele altfel inaccesibile unor inhibitori de protează (în SNC sau tractul genital, de exemplu).

Disponibilitatea bolnavilor de-a tolera efectele toxice ale unor antiretrovirale a scăzut odată cu amendarea imaginii SIDA, care nu mai este considerată maladie iminent letală. Politerapia cronică a oferit posibilitatea diferențierii între simptomele bolii și simptomele asociate reacțiilor adverse sau toxicității medicamentelor. Între ultimele, cele mai atent investigate au fost asociate cu administrarea PI: intoleranța la insulină, creșterea concentrației colesterolului și trigliceridelor serice, redistribuirea țesutului adipos periferic (lipodistrofia extremităților și adipozitatea trunchiului).

OMS a formulat o serie de parametri biochimici ușor de urmărit, accesibili și țărilor în curs de dezvoltare, pentru evaluarea toleranței antiretroviraletor (tabel 6.6.).

Tabel 6.6. Monitorizarea prin laborator a toleranței la ART

Testul	NRTI	NNRTI	PI
Hemoleucograma	X		
Urina (glucoza, proteine, sediment)	X		X
Transaminaze	X	X	X
Amilaze	X		
Creatinina/uree în ser	X		X
Creatinfosfokinaza	X		
Trigliceride			X
Glicemie			X

Cu bold - teste esențial de efectuat la debutul terapiei și pe parcurs; celelalte numai când sunt sugerate de simptomatologie.

Reconsiderarea farmacokinetică a ART a condus la propunerea unor noi coeficienți de evaluare, pornind de la faptul că definiția concentrațiilor inhibitorii se face pe teste in vitro, care nu corespund calităților substanței in vivo, mai ales când este vorba de prodroguri. Activitatea inhibitorie a acestora din urmă depinde de sisteme enzimatică celulare care asigură conversia prodrogului în formă activă. Astfel, se determină:

- **coeficientul de inhibiție (IQ)** egal cu concentrația drogului în plasmă/ coeficientul de inhibiție 50% (IC_{50}) in vitro;
- **coeficientul de "scuză" (FQ)** egal cu IQ după o zi de întrerupere.

"Coeficientul de scuză" (FQ) indică o calitate ignorată până acum a ART și anume păstrarea unei concentrații plasmatice active chiar în cazul abaterilor frecvente de la posologie. În plus, pentru unele medicamente (NRTI), nici concentrația drogului în plasmă nu este relevantă, ci s-ar impune determinarea concentrației intracelulare. Acești noi coeficienți derivă din posibilitatea determinării rapide (prin cromatografie) a concentrației medicamentelor nelegate de proteine în plasmă.

Monitorizarea individuală a concentrației medicamentelor a evidențiat diferențe individuale mari. În plus trebuie ținut cont de diferențele semnificative ce există la copii, atât din punct de vedere al evoluției infecției, cât și din punct de vedere al farmacokineticii medicamentelor. Aceștia nu sunt, și nu trebuie considerați "adulți mici".

Factori multipli influențează concentrația intracelulară a medicamentului, concentrație care nu este totdeauna proporțională cu cea plasmatică. Între parametrii care sunt monitorizați pentru a crește disponibilitatea intracelulară menționăm:

- legarea de proteinele plasmatice,
- eficiența transportului intracelular
- inhibarea pompei de eflux celular.

În plus, pot avea importanță inhibarea detoxifierii hepatice (pe calea Cyp450) și influențarea aceluiași sistem citocrom din peretele intestinal. Parametrii farmacologici ai unui ART ameliorat se ghidează după următoarele recomandări:

- Timp de înjumătățire ($T_{1/2}$) plasmatic prelungit, care să dea posibilitatea administrării unei singure doze zilnic;
- Reacții adverse minime, determinând îmbunătățirea complianței;
- Profil de rezistență favorabil din cel puțin două puncte de vedere: evitarea rezistenței încrucișate și promovarea “ameliorării” farmacokinetice (cazul binecunoscut al ritonavirului administrat în combinații cu alți PI).

6.4. Interacțiuni medicamentoase în contextul terapiei ART pot surveni:

- între diferitele medicamente antiretrovirale prescrise;
- între medicamentele antiretrovirale și cele utilizate pentru tratamentul sau profilaxia infecțiilor oportuniste;
- între medicamentele prescrise și medicamentele alternative neprescrise;
- între medicamente și unele alimente;
- între medicamente și unele droguri “recreaționale”.

O atenție aparte trebuie acordată profilaxiei și tratamentului tuberculozei. Antibioticele Rifamycin (Rifampin și Rifabutin) stimulează activitatea sistemului enzimatic hepatic (citocromul P450) care metabolizează atât inhibitorii de protează (PI) cât și inhibitorii nonnucleozidici de reverstrascriptază (NNRTI). Aceasta poate duce la reducerea concentrației plasmatice de PI sau NNRTI. De asemenea PI și NNRTI pot crește sau inhiba același sistem enzimatic particularizat pentru fiecare individ și pot duce la alterarea concentrației de Rifamycin din sânge. Astfel, trebuie avut în vedere că:

- Rifabutin poate fi utilizat cu toți PI (cu excepția Saquinavir) și cu toți NNRTI, deși uneori sunt necesare doze ajustate;

- Isoniazida, recomandată ca tuberculostatic nu interacționează cu PI și NNRTI;
- NRTI nu sunt metabolizați de sistemul enzimatic al citocromului P450 și nu interacționează cu Rifamicin.

Tuberculoza este o problemă importantă de sănătate publică în multe țări cu resurse limitate și o infecție oportunistă obișnuită la indivizii infectați HIV. Cu timpul, odată cu creșterea numărului de medicamente antiretrovirale se presupune că vor apărea interferențe mai frecvente în terapia celor două maladii. S-a sugerat ca în țările cu resurse limitate, pacienții cu tuberculoză activă să nu înceapă ART până la terminarea regimului antituberculos. Această măsură simplifică tratamentul antiretroviral și favorizează aderența pacienților. Nu se cunoaște însă beneficiul acestei recomandări și pentru o evaluare completă sunt necesare viitoare studii. În general tratamentul tuberculozei se realizează în concordanță cu Programul Național de Luptă Anti - Tuberculoză din fiecare țară.

Și alte medicamentele utilizate în mod obișnuit pentru prevenirea și tratarea infecțiilor oportuniste pot determina interacțiuni cu antiretroviralele. Astfel, Trimetoprim, Sulfametoxazol și Ganciclovir sunt hematotoxice atunci când se asociază cu Zidovudină. În aceste situații se indică monitorizarea hematologică. Dapsona este neurotoxică asociată cu Stavudina, Zalcitabina și Didanozina. Ketoconazolul și Fluconazolul pot inhiba metabolismul PI ducând la creșteri ale concentrației serice de PI și la manifestări toxice.

Interacțiunile medicamentoase trebuie atent monitorizate, ele putând fi cauza ineficienței medicamentelor antiretrovirale; riscului crescut de toxicitate medicamentoasă și ineficienței tratamentului antituberculos sau împotriva altor infecții oportuniste

6.5. Evaluarea pacienților HIV pozitivi înainte de inițierea tratamentului antiretroviral (ART). Înainte de inițierea ART este important ca pacientul să fie evaluat clinic. Trebuie avut în vedere:

- stadiul clinic al infecției HIV,

- istoricul tratamentelor ART anterioare,
- istoricul infecțiilor oportuniste,
- infecțiile oportuniste recente care necesită tratament,
- eventualele afecțiuni coexistente cu infecția HIV care pot influența alegerea terapeutică,

Anamneza standard trebuie să cuprindă informații despre:

- momentul primei diagnosticări a infecției HIV;
- simptomele actuale și temerile pacientului;
- simptomele tuturor afecțiunilor avute și în măsura posibilităților, diagnosticul și tratamentul administrat;
- istoricul simptomatologiei și tratamentul unei eventuale tuberculoze și momentul unui posibil contact TBC;
- istoricul simptomatologiei și tratamentului bolilor transmise sexual;
- posibilitatea sarcinii la femei;
- obiceiuri sociale și istoric sexual.

Următoarele aspecte sunt importante la **examenul obiectiv**:

- greutatea pacientului;
- pielea și ganglionii limfatici (herpes-zoster, sarcomul Kaposi, limfadenita, dermatita HIV);
- mucoasa orofaringiană: candidoze, sarcomul Kaposi, leucoplazia;
- examinarea plămânilor și inimii, inclusiv efectuarea unei radiografii toracice;
- examinarea aparatului digestiv, în special a dimensiunilor ficatului și splinei;
- examinarea neurologică și a sistemului osteo-muscular pentru deficite motorii sau senzoriale, starea psihică;
- oricând este posibil, examinarea fundului de ochi pentru retinite sau edeme papilare;
- examinarea tractului genital.

Evaluarea inițială de laborator trebuie să urmărească:

- Confirmarea diagnosticului infecției HIV: trebuie efectuată sau repetată testarea HIV (ELISA și Western Blot), dacă nu există documente în acest sens, în special când pacientul este asimptomatic;
- Indicatorii statusului imun al pacientului : numărul celulelor CD4+ reprezintă un bun indicator al funcției imune în infecția HIV. În curând vor fi disponibile un număr de tehnici alternative la metodele convenționale de cuantificare a celulelor CD4+ (flow-citometrie) ce vor permite reducerea costurilor;
- Numărul limfocitelor totale nu se corelează foarte bine cu numărul celulelor CD4+, în mod special în infecția HIV avansată, și nu poate fi utilizat ca indicator al funcției imune;
- Informații inițiale despre funcționalitatea renală, hepatică și hematologică a pacientului; hemoleucograma și frotiul de sânge periferic sunt necesare deoarece permit detectarea anemiei, neutropeniei și trombocitopeniei – care apar frecvent drept complicații ale infecției HIV și ca efecte adverse ale ART; testele biochimice ale funcției hepatice sunt necesare pentru a exclude hepatite coexistente și ca punct de referință în cadrul evaluării toxicității date de ART; screeningul inițial al funcției renale se realizează prin sumarul de urină (glicozurie, proteinurie și examinarea microscopică a sedimentului urinar);
- Diagnosticul tuberculozei; tuberculoza este cea mai frecventă infecție oportunistă în infecția HIV în țările în curs de dezvoltare și trebuie să fie exclusă sau tratată. La evaluarea clinică este deci esențială și examinarea unei radiografii de torace;
- Diagnosticul altor afecțiuni intercurrente - investigații de laborator suplimentare pentru evidențierea infecțiilor oportuniste care pot necesita tratament, de exemplu: examenul histologic al leziunilor cutanate pentru a confirma sarcomul

Kaposi, biopsie de ganglioni limfatici măriți și teste de screening pentru bolile cu transmitere sexuală;

- Testele de determinare a încărcării virale (ARN-HIV plasmatic) sunt utile pentru a indica prognosticul infecției HIV, momentul inițierii tratamentului la pacienții asimptomatici și ca mijloc de monitorizare virusologică a răspunsului la terapie. În țările cu resurse limitate, accesul la aceste teste este foarte important pentru pacient.

6.6. Inițierea terapiei antiretrovirale (ART)

Pe cine tratăm? Majoritatea țărilor cu programe ART au stabilite criterii de inițiere a terapiei, realizate de comitete tehnice naționale, care țin cont atât de nevoia accesului larg la terapie cât și de fezabilitatea demersului. Dacă este posibil, criteriile trebuie alese de fiecare țară în parte.

În cazul resurselor limitate, acolo unde s-au îndeplinit condițiile necesare introducerii ART, tratamentul ar trebui acordat prioritar pacienților simptomatici cu deteriorare imunologică (de exemplu: număr $CD4 < 200$ celule/mm³), deoarece acești pacienți au un risc crescut de progresie a bolii.

Situația este întrucâtva diferită în pediatrie. O analiză recentă efectuată pe un număr de peste 3000 de copii HIV pozitivi, cu vârste peste 2 ani, netratați a arătat că riscul de progresie către SIDA este relativ constant, (circa 6%) la cei cu procent de $CD4 > 20\%$, dar crește abrupt la cei cu $CD < 20\%$.

De asemenea, rata anuală a mortalității crește exponențial de la sub 2% pentru cei cu $CD4 > 10\%$ la peste 10% la cei cu $CD4 < 5\%$ (după Doung et al, poster prezentat la A XIV Conferință Internațională SIDA, Barcelona, 2002).

Tabelul 6.7 sumarizează, datele privind rata mortalității la 5 ani, la copii netratați.

Tabel 6.7. Rata mortalității la 5 ani, la copii HIV pozitivi, netratați

(după Mofenson et al, *J Infect Dis*, 1997, 175, 1029-1038 și Palumbo et al, *JAMA* 1998, 279, 756-761)

Mortalitate la 5 ani	Încărcare virală (copii ARN HIV/ml)	CD4 %
<10%	<50 000	>25
10-20%	<100 000	>15%
30-40%	>100 000	>15%
70-80%	>100 000	<15%

În eventualitatea în care sunt disponibile testări inițiale ale nivelului încărcării virale, trebuie avuți în vedere pacienții cu un nivel crescut al încărcării virale (>10.000 copii/ml prin RT-PCR) - pacienți cu prognostic sever și care necesită tratament.

Pe de altă parte, comparând nivelul încărcării virale la copii și adulți în stadii similare ale infecției, s-a constatat că acesta este întotdeauna mult mai mare la copiii. Totuși începerea tratamentului antiretroviral este rareori o urgență la copii.

Recomandările PENTA (Pediatric European Network for Treatment of AIDS) din 2002, privind alegerea momentului pentru inițierea terapiei sunt redată în tabelul 6.8. De asemenea se subliniază importanța evaluării periodice a aderenței la tratament.

Alegerea regimului terapeutic. Utilizarea combinațiilor între agenții antiretrovirali are ca scop supresia maximă a replicării virale și reprezintă standardul de tratament. Nici un agent antiretroviral actual nu este suficient de puternic pentru a produce singur supresia susținută a replicării virale. În cel mai bun caz, monoterapia realizează supresia virală incompletă pentru o perioadă de timp foarte limitată: o reducere a încărcării virale de la 0.6 la 0.8 log₁₀ copii ARN HIV pentru o perioadă de 6-8 luni. Apoi urmează inevitabil rezistența la medicamente și, de asemenea, pericolul rezistenței încrucișate la

diferiți agenți antiretrovirali. *Monoterapia nu este deci recomandată, cu excepția prevenirii transmiterii verticale a infecției HIV.*

Tabel 6.8. Recomandări privind inițierea tratamentului antiretroviral la copii

(după Sharland et al. PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV infection, HIV Medicine, 2002, 3, 215-226)

Nou născuți și sugari	
Se începe obligatoriu, dacă	Stadiul clinic C, CD4 <20%, scădere rapidă a procentului de CD4 și/sau încărcare virală >10 ⁶ copii/ml
Se poate lua în considerare la orice copil, indiferent de stadiul clinic sau imunologic	
Copii > 12 luni	
Se începe obligatoriu, dacă	Stadiul clinic C și CD4 <15%
Se poate lua în considerare, dacă	Stadiul clinic B sau CD4 <20% sau încărcare virală >5 log ₁₀
Se amână inițierea, dacă	Stadiul clinic N sau A, CD4 >20%, încărcare virală <5 log ₁₀

În perioada 1995-1997, înainte ca standardul de tratament să devină combinația de trei antiretrovirale potente, mulți pacienți au fost tratați cu regimuri formate din doi NRTI. Și astăzi în țările industrializate, un mic număr de pacienți sunt menținuți cu 2 NRTI, deoarece acest regim este bine tolerat și monitorizarea atentă indică o supresie continuă a replicării virale. Terapia cu 2 NRTI poate produce o scădere cu 1,5 log a încărcării virale. Nu trebuie uitat însă că în “era” terapiei cu 2 NRTI în țările industrializate, în ciuda unor beneficii individuale, nu s-a înregistrat un beneficiu semnificativ în rândul populației în ceea ce privește scăderea mortalității HIV.

Astăzi în țările cu resurse limitate se utilizează regimuri terapeutice ce conțin 2 NRTI care indică oarecare beneficii, dar aceste

terapii nu reușesc să atingă sau să mențină supresia replicării HIV la același nivel cu regimurile ce conțin 3 antiretrovirale.

6.7. Politerapia antiretrovirală divergentă de înaltă eficiență (HAART). Fiecare medicament antiretroviral poate reduce încărcarea virală cu $0,5 - 2 \log_{10}$, dar numai combinarea a cel puțin trei medicamente, cu mecanism de acțiune diferit, determină o scădere marcată a concentrației plasmatice a ARN HIV și previne selecția mutantelor rezistente. Câteva opțiuni terapeutice pentru inițierea și eventuala schimbare a terapiei antiretrovirale sunt prezentate schematic în cele ce urmează.

Strategia A - inițierea tratamentului cu o combinație fără PI		
3 NRTI ↓ 1 NNRTI+ 2 NRTI ↓ 2 IP +1 NRTI -> 2 IP+?		1 NNRTI +2 NRTI ↓ 1 IP + 2 NRTI ↓ 2 IP + 2 NRTI
Strategia B - inițierea tratamentului cu o combinație ce conține IP		
1 IP + 2 NRTI ↓ 1 NNRTI+2 NRTI ↓ 2 IP +2 NRTI	2 IP+1 NRTI ↓ 1 NNRTI+2 NRTI	1 IP+1 NRTI+1 NNRTI ↓ 2 IP +2 NRTI

IP- inhibitor de protează; NRTI- inhibitor nucleozidic de reverstrascriptază; NNRTI- inhibitor nonnucleozidic de de reverstrascriptază

Avantajele și dezavantajele între combinațiile antiretrovirale ce conțin inhibitori de protează (PI) și cele ce conțin inhibitori nonnucleozidici ai reverstrascriptazei (NNRTI) sunt prezentate succint în cele ce urmează:

Tabel 6.9. Avantajele și dezavantajele diferitelor scheme terapeutice antiretrovirale

Scheme terapeutice ce conțin IP	Avantaje	Dezavantaje
	◆ Supresia marcată a replicării virale ◆ Refacere imunologică ◆ Refacerea arhitecturii ganglionare ◆ Reducere importantă a mortalității și morbidității ◆ Activi direct, fără a necesita fosforilare intracelulară ◆ Complianta bună la administrarea unei scheme cu 2 IP ◆ Selectează mai greu mutante rezistente în comparație cu NNRTI	◆ Scheme terapeutice extrem de complexe, cu administrare pretențioasă, număr mare de comprimate zilnic ◆ Perturbari grave ale metabolismului lipidic pe termen lung ◆ Crește riscul de sângerări la hemofilici ◆ Compliantă redusă în asocierile cu 2 NRTI

Scheme terapeutice ce conțin NNRTI	Avantaje	Dezavantaje
	◆ Administrare ușoară ◆ Compliantă bună ◆ Efect antiviral comparabil cu IP ◆ Activi direct, fără a necesita fosforilare intracelulară ◆ Toxicitate redusă, chiar la administrare pe termen lung ◆ Mai ieftini ca IP	◆ Duc rapid la apariția de mutante rezistente chiar și la persoanele netratate în prealabil ◆ Date clinice reduse în ceea ce privește eficacitatea în stadii avansate ale infecției ◆ Date reduse privind reconstituirea imunologică și a arhitecturii ganglionare

Rezultate promițătoare vin din studiile ce utilizează noua clasă a inhibitorilor fuziunii virale (enfurvitide- Fuzeon) la pacienții cu

număr redus de opțiuni terapeutice, și tulpini virale multirezistente, la care obținerea unui nivel nedetectabil al încărcării virale este dificilă, iar prioritară este stabilizarea imunologică.

Multe probleme rămân în discuție:

- când să se înceapă tratamentul în cursul evoluției infecției;
- care este posologia optimă de inițiere a tratamentului;
- care este posologia simplificată cea mai potrivită pentru terapia de întreținere;
- cum trebuie rezolvată problema rezistenței intra- și interclase de medicamente;
- care este utilitatea testelor de rezistență;
- care este competența replicativă a mutantelor (în 2002 circa 14% din infecțiile noi sunt cu tulpini rezistente).

6.8. Monitorizarea evoluției bolii sub terapie. Încărcarea virală (numărul de copii de ARN HIV per mililitru de plasmă) și numărul limfocitelor CD4 sunt markerii plasmatici utilizați obișnuit pentru monitorizarea terapiei. De asemenea, pacienții cu ART trebuie atent urmăriți pentru a evalua complianța/aderența și tolerabilitatea la tratament. La începutul tratamentului se recomandă controlul lunar al pacienților și odată stabiliți trebuie controlați o dată la 3 sau 4 luni. Apariția unor infecții oportuniste poate spori numărul examinărilor, astfel că planificarea lor trebuie să se plieze nevoilor pacientului.

6.8.1. Monitorizarea încărcării virale se realizează prin utilizarea testelor cantitative de detecție a acidului nucleic viral, care determină numărul de copii ARN HIV plasmatic – forma circulantă a particulelor virale. Atunci când se interpretează rezultatele testelor de încărcare virală se recomandă atenție sporită datorită următoarelor motive:

- Nivelele de încărcare virală variază în funcție de tehnica utilizată, de laboratorul unde s-a efectuat testul, de timpul și modul de transport al probei către laborator;

- Nivelele de încărcare virală pot fi crescute după o infecție recentă, după vaccinare sau tratament incomplet;
- Anumite subtipuri virale ce se regăsesc frecvent în țările în curs de dezvoltare sunt dificil de detectat prin testele disponibile comercial.

Atunci când se inițiază ART trebuie să se stabilească și un laborator de referință de încredere, unde să se execute testele necesare de monitorizare biologică. Tabelul 6.10 redă criteriile după care trebuie să se ghideze solicitarea efectuării testelor de detecție a încărcării virale, teste care sunt costisitoare și trebuie solicitate cu parcimonie.

Tabel 6.10. Criterii pentru solicitarea testelor de încărcare virală

Indicația clinică	Informația obținută	Scopul determinării
Simptomatologie sugestivă pentru infecția HIV acută	Stabilirea diagnosticului pentru cei cu test de seroconversie negativ	Diagnostic
Evaluarea inițială a unui caz nou-diagnosticat de infecție HIV	Încărcare virală „set point”	Decizia de începere sau întârziere a terapiei
La intervale de 3-4 luni, pacienților netratați	Modificări în încărcarea virală	Decizia de începere a terapiei
La 2-8 săptămâni de la începerea terapiei	Evaluarea inițială a eficienței terapeutice	Decizia de întrerupere sau continuare a terapiei
La 3-4 luni de la începerea terapiei	Efectul maxim al terapiei	Decizia de întrerupere sau de continuare a terapiei
La intervale de 3-4 luni, pacienților tratați	Menținerea efectului anti-retroviral	Decizia de întrerupere sau continuare a terapiei
Modificări ale statusului clinic sau scăderi semnificative ale numărului de celule CD4	Conexiuni cu încărcare virală stabilă sau modificată	Decizia de întrerupere sau continuare a terapiei

Schemele terapeutice actuale urmăresc diminuarea încărcării virale plasmatice sub 50 copii HIVARN per ml plasmă, nivel care reprezintă limita de detecție a kiturilor ultrasensibile folosite curent în clinică.

Scăderea concentrației ARN HIV plasmatic sub HAART este mult mai lentă la copii, comparativ cu adulții. Aceste date ar putea explica proporția redusă de copii - sub 50% în studiile realizate până acum, ce ating nivele nedetectabile ale încărcării virale (<400 copii ARN HIV/ml) sub tratament. De aceea, pediatrii pot opta pentru amânarea schimbării terapiei la copii cu status clinic bun, și nivel CD4 stabil, chiar în prezența eșecului virusologic. Aceasta implică acceptarea posibilității apariției unui număr crescând de mutații, ce pot duce în timp la rezistență.

Nu trebuie uitat că patogenia infecției HIV este complicată de existența unor compartimente tisulare și a unor rezervoare celulare în care dinamica producției virale evoluează independent de circulația sistemică și de terapie. Compartimentele celulare dificil de investigat sunt: ganglionii limfatici, țesutul limfoid asociat aparatului digestiv și sistemul nervos central. Chimioterapia afectează în principal replicarea virală plasmatică și numai marginal replicarea în rezervoare. Aici, limfocitele T de memorie sunt infectate latent și au o semiviață de cel puțin 6 luni. 99% din virusul circulant este produs de limfocitele CD4 activate, care au o semiviață de numai 1,6 zile. În concluzie, chiar în condițiile unei supresii de durată, rezervoarele virale nu pot fi sterilizate și ele constituie sursa reluării replicării la nivel înalt în cazul întreruperii tratamentului sau a instalării rezistenței la terapie.

6.8.2. Cuantificarea limfocitelor CD4. Manifestările clinice ale infecției HIV sunt influențate de nivelul limfocitelor T CD4+. Acolo unde testele de încărcare virală nu sunt disponibile, creșterea numărului CD4+ este un indicator acceptabil al eficacității terapiei. În plus, nivelul celulelor CD4+ este foarte util când se decide începerea

sau stoparea profilaxiei infecțiilor oportuniste. La pacienții la care s-au atins nivele nedetectabile ale încărcării virale, ceea ce indică supresia dorită prin terapia antiretrovirală, este previzibilă o creștere mediană de 100-200 celule CD4+ pe an. Rata creșterii celulelor CD4+ depinde atât de numărul inițial de celule CD4+ cât și de alți factori ce influențează evoluția infecției. Restaurarea imunologică completă este mai puțin spectaculoasă, are loc lent, uneori pe parcursul mai multor luni – până la ani, spre deosebire de răspunsul virusologic. De obicei se recomandă monitorizarea imunologică la fiecare 3-6 luni.

La copii însă, spre deosebire de adulți, restaurarea imunologică la copiii tratați HAART este rapidă și semnificativă. Majoritatea limfocitelor CD4 produse sunt celule naive, nou derivate din timus, un organ extrem de activ la copii.

6.8.3. Monitorizarea aderenței la tratament. La fiecare vizită medicală se va discuta în amănunt aderența la tratament. Pentru a anticipa dificultățile de aderență la ART trebuie adaptat și programul individual la orarul de medicație. Cooperarea strânsă între clinician, farmacist, consilier, pacient și familie este vitală.

În țările cu resurse limitate s-au identificat următoarele puncte ca fiind importante în stabilirea complianței:

- Calitatea counseling-ului, fapt care duce la o bună aderență a pacientului pe parcursul terapiei;
- Disponibilitatea unei echipe medicale bine pregătite, accesibilă și devotată;
- Asigurarea unei rezerve constante de medicamente antiretrovirale.

6.8.4. Monitorizarea toleranței la ART. Oricând este posibil trebuie identificate cauzele simptomelor sau semnelor care apar după inițierea ART.

Noile simptome se pot datora unor eventuale infecții oportuniste sau efectelor adverse la ART. La scurt timp de la inițierea ART, unele infecții oportuniste pot deveni clinic aparente ca rezultat al

sindromului de reactivare imună și acestea trebuie diagnosticate și tratate.

Dacă apar simptome noi datorate efectelor adverse, acestea trebuie explicate pacientului și se încearcă un tratament simptomatic. Pentru o evidență clinică cât mai bună a efectelor adverse ale ART este obligatorie depistarea simptomelor precoce prin anamneză, examinare obiectivă și de laborator; în acest mod se pot detecta timpuriu și eventual remedia efecte adverse cum ar fi: anemia, neutropenia, polineuropatii, pancreatite, hepatite, nefrolitiază și dermatite.

Apariția unor interacțiuni medicamentoase se traduce prin creșterea toxicității sau scăderea eficienței terapeutice. Cu cât durata unei terapii este mai lungă cu atât posibilitatea apariției interacțiunilor medicamentoase devine mai semnificativă.

6.8.5. Monitorizarea clinică a eficacității ART. Eficacitatea ART se poate observa prin îmbunătățirea stării clinice a pacientului și printr-un răspuns favorabil al markerilor biologici ai infecției HIV: numărul celulelor CD4+ și încărcarea virală. Indicatorii clinici de progresie a bolii și de răspuns la tratament sunt:

- creșterea în greutate;
- scăderea frecvenței/severității infecțiilor oportuniste;
- scăderea apariției/severității tumorilor asociate HIV.

Trebuie reținut că terapia antiretrovirală nu este singurul mijloc de influențare a evoluției clinice a bolnavilor. Tratamentul și profilaxia infecțiilor oportuniste, generarea unei imunități specifice adecvate, dieta și altele, sunt elemente care pot ameliora semnificativ prognosticul. Este posibil, odată restabilită competența imunologică să se renunțe la profilaxia primară a unora dintre infecțiile oportuniste.

6.9. Prevenirea transmiterii materno-fetale a infecției HIV. Inițierea sau continuarea terapiei la femeia gravidă HIV pozitivă se face după aceleași principii de evaluare clinică, imunologică sau virusologică ca la orice alt pacient infectat. Profilaxia transmiterii materno-fetale se va institui indiferent de existența sau nu a unui

tratament antiretroviral anterior. Următoarele scheme terapeutice sunt disponibile pentru scăderea riscului de transmitere materno fetală a infecției:

a) Monoterapia AZT în 3 etape (PACTG 076) :

Antepartum. Se inițiază începând cu săptămâna 14-34 de sarcină cu 100 mg AZT de 5 ori pe zi (alternativ se poate da AZT 200 mg de 3 ori pe zi sau 300 mg de 2 ori pe zi) până la începerea travaliului.

Intrapartum: la inițierea travaliului 2 mg/kg intravenos în perfuzie continuă 1 oră, urmat de 1 mg/kg până la expulzie.

Postpartum: nou născutul primește AZT (sirop 2mg/kg la 6 ore), începând cu 8 –12 ore de la naștere, timp de 6 săptămâni (dacă regimul oral nu este tolerat se administrează AZT 1.5 mg/kg intravenos la fiecare 6 ore).

Acest regim terapeutic este de elecție în țările dezvoltate, cu programe de diagnostic și tratament bine stabilite. Administrarea sa a determinat scăderea ratei transmiterii materno-fetale cu 66% - 76% la mamele tratate, comparativ cu cele care au primit placebo. Aceste rezultate au fost confirmate ulterior și în cazul femeilor cu infecție HIV avansată, număr mic de CD4 sau tratament anterior cu AZT. Efectul AZT de scădere a încărcării virale nu poate fi singura explicație asupra eficienței sale în reducerea transmiterii materno-fetale. Este posibil ca la aceasta să contribuie și pasajul transplacentar al unor antiretrovirale primite de mamă ce realizează o profilaxie pre-expunere a fătului și faptul că AZT este metabolizat în forma sa activă trifosforilată în placentă, realizând astfel protecție pentru infecția in utero. Acest fenomen nu a fost observat la alți analogi nucleozidici (ddI, ddC).

Monoterapia AZT, în schema de mai sus este însă dificil de administrat în țările în curs de dezvoltare datorită costului ridicat, lipsei asistenței prenatale și diagnosticării tardive a infecției HIV la femeia gravidă. De aceea au existat mai multe studii care au vizat

regimuri terapeutice modificate, abreviate, disponibile pentru țările cu resurse limitate.

b) Administrarea de AZT pe termen scurt (300 mg de două ori pe zi timp de 4 săptămâni antepartum, urmat de 300 mg la 3 ore în cursul travaliului). Acest regim terapeutic a fost verificat într-un studiu realizat în Thailanda la femei ce nu alăptează, și a determinat scăderea cu aproximativ 50% a ratei transmiterii materno-fetale (9% la mamele tratate cu AZT comparativ cu 19 % la cele care au primit placebo).

c) Administrarea a două antiretrovirale de tip NRTI (AZT + 3TC) :

- AZT (600 mg p.o. la începutul travaliului, urmat de 300 mg p.o. la fiecare 3 ore până la naștere, la mamă, și 4 mg/kg p.o. la fiecare 12 ore pentru 7 zile, la nou născut);

- 3 TC (150 mg p.o. la începutul travaliului, urmat de 150 mg p.o. la fiecare 12 ore până la naștere, la mamă, și 2 mg/kg p.o. la fiecare 6 ore pentru 7 zile, la nou născut).

Această schemă terapeutică a fost investigată într-un alt studiu (Petra) realizat în Africa la femei ce alăptează, și a determinat o scădere de circa 50% a ratei transmiterii materno-fetale. Astfel, infecția HIV a fost transmisă în:

- 8.6% în cazul inițierii tratamentului cu ambele medicamente, începând cu săptămâna 36 de gestație, pe toată durata sarcinii și travaliului, precum și în prima săptămână de viață la nou – născut;
- 10.8% în cazul începerii tratamentului cu ambele medicamente în cursul travaliului și continuat în prima săptămână de viață la nou născut;
- 17.2% în cazul administrării tratamentului cu ambele medicamente doar intrapartum la mamă;
- 17.7 % la cele ce au primit placebo.

d) O nouă direcție în prevenirea transmiterii materno-fetale a infecției vizează utilizarea Nevirapinei, un inhibitor non-nucleozidic

de reverstranscriptază. Nevirapina prezintă numeroase avantaje: traversează placenta, are un timp de înjumătățire lung de circa 61.3 ore la mamă și 46.5 ore la copil), este activă imediat, este disponibilă ca suspensie orală, poate fi păstrată la temperatura camerei și este relativ ieftină – aproximativ 4 USD / cuplu mamă –copil. În studiul HIV NET 012, realizat în Uganda, la femei ce alăptează, s-a urmat o schemă terapeutică simplă, constând în:

- o doză unică de 200 mg administrată mamei la începutul travaliului, și
- o doză unică de 2 mg/Kg la nou – născuți, la 48-72 ore de la naștere.

Acest grup a fost comparat cu altul care a primit tratament foarte scurt cu AZT (600 mg la începutul travaliului, și 300 mg p.o. la fiecare 3 ore până la naștere, iar nou –născuții 4 mg /kg AZT de 2 ori pe zi pentru 7 zile). Rata transmiterii verticale a scăzut cu circa 50% (în grupul tratat cu 2 doze de Nevirapin: 13.1 % față de 25.1 % în grupul tratat cu AZT).

O altă posibilitate de prevenire a transmiterii materno-fetale, încă insuficient testată, este administrarea simultană a regimului cu 2 doze de **nevirapină combinat cu zidovudină** administrată intravenos intrapartum femeii gravide și oral sau intravenos nou născutului, timp de 6 săptămâni.

Nașterea prin cezariană poate scădea în continuare riscul transmiterii materno-fetale a infecției HIV și va fi recomandată oricărei femei care are încărcare virală peste 1000 copii ARN HIV/ml la 36 de săptămâni de sarcină. La femeia gravidă care a primit tratament HAART și a menținut un nivel nedetectabil al încărcării virale la 36 de săptămâni de sarcină, în alegerea modului de naștere se va cântări riscul probabil al operației cezariene comparativ cu cel de transmitere a infecției HIV (considerat în acest caz a fi redus <2%).

În cazul *nou născuților din mame HIV pozitive ce nu au primit nici un antiretroviral în cursul sarcinii sau intrapartum*, se va iniția cât de rapid posibil (în primele 6-12 ore de la naștere)

administrarea de AZT intravenos 1.5 mg/kg la fiecare 6 ore, timp de 6 săptămâni.

6.10. Direcțiile studiilor recente privind terapia infecției HIV sunt:

- sinteza unor medicamente noi sau testarea unor combinații noi;
- scheme de întrerupere dirijate sau arbitrare (vezi 6.10.2);
- definirea profilului de rezistență încurcișată al izolatelor circulante;
- imunoterapia specifică.

6.10.1. Sinteza unor medicamente noi sau testarea unor combinații noi. Ponderea infecției HIV/SIDA a condus la explorarea altor mecanisme de inhibare a retrovirusurilor. Au fost testați compuși care inhibă integrarea provirusului în genom (acizi diketo), compuși care interacționează cu factori celulari (inhibitori NF- κ B), compuși care blochează transcrierea prin cuplarea situsurilor (LTR) de inserție în genomul celular, etc. Tabelul 6.11. sintetizează posibile ținte ale medicamentelor ART viitoare.

6.11. Mecanisme de acțiune pentru noi inhibitori ai replicării HIV

Mecanismul de acțiune	Substanțe în curs de testare
Inhibitori ai adsorbției	Virulicide topice conținând lectine sau peptide cationice BMS 805 interferează legarea la receptorul CD4 prin blocarea gp120
Inhibitori ai internalizării	- Inhibitori ai fuziunii- T20 (enfuvirtide)¹ - Anticorpi monoclonali anti CXCR4 sau anti CCR5 - Antagoniști ai coreceptorilor: Pentru CXCR4 – T 22 Pentru CCR5 – SCH-C
Inhibitori ai decapsidării	Ciclosporina A
Alți inhibitori ai reverstranscrierii	Ejectori ai Zn: disulfidbenzamidă
Inhibitori ai importului intranuclear al ADNc	ADN proviral (ADNc) triplu spiralat
Inhibitori ai integraziei	Compuși cu grup diketoacid, S 1360
Inhibitori ai proteinei Vif	?

¹ T20 (enfuvirtide) dezvoltat de Roche și Trimeris este un inhibitor al fuziunii recent acreditat. Se administrează de 2 ori pe zi, în injecții

subcutanate. Pentru detalii vezi capitolul 11- "*Mecanisme si tinte noi pentru inhibarea replicării virale*".

Câteva criterii au fost enunțate pentru evaluarea unor ART noi:

- Activitate antivirală semnificativă;
- Reacții adverse în limite rezonabile;
- Absența rezistenței încrucișate;
- Farmacocinetică care să evite riscurile dozelor omise;
- Administrare fără restricții alimentare;
- Sinergie cu alte ART;
- Activitate pe tulpini rezistente la alte ART;
- Penetrare intracelulară și în sanctuare;
- Profil favorabil al interacțiunilor cu alte droguri;
- Cost redus.

O metaforă sugestivă privind combinațiile ART și rolul lor în prevenirea instalării rezistenței tulpinilor HIV spune că opțiunea clinicianului oscilează între "a sări obstacolul" (a mări doza de ART) sau "de-a trece pe lângă obstacol" (de-a diversifica terapia, apelând la droguri noi). Opțiunea pentru escaladarea dozei este limitată de efectele adverse, de accelerarea eliminării drogului (în special, pentru PI) prin activarea pompei de eflux, precum și de prețul de cost. Diversificarea este încercată prin modificarea structurată a posologiei. Există mai multe opțiuni pentru eludarea rezistenței la antiretrovirale: creșterea dozei, apelarea la noi combinații, formularea de noi asocieri medicamentoase, modificarea datelor de farmacocinetică etc.

6.10.2. Scheme de întrerupere premeditată a tratamentului

STI ("*structured treatment interruptions*") și **SIT** ("*structured intermittent therapy*") sunt două strategii propuse pentru controlul îndelungat al infecției HIV. Aceste strategii pleacă de la două premize: prima ține de incapacitatea HAART de-a eradica infecția (în special din rezervoare); iar cea de-a doua de complianța scăzută a

scăzută a majorității pacienților în raport cu efectele adverse ale HAART pe termen lung.

STI presupune pauze în tratament sub controlul viremiei. Pauzele pot fi îndelungate, în măsura în care pacientul reține un “set point” nedetectabil al încărcării virale (<500 copii ARN HIV/ml plasmă) fără tratament.

SIT recomandă arbitrar scheme de tratament - 7 zile cu HAART, 7 zile pauză. Perioadele intermitente fără terapie ar determina reluarea replicării, un adevărat booster pentru sistemul imun. Totodată, pauzele sporesc complianța și scad costul terapiei. Rămâne de văzut în ce măsură pauzele nu cresc riscul selecției mutantelor rezistente.

Tabel 6.12. Premizele și rezultatele întreruperii structurate a tratamentului

Stadiul bolii	Premize	Rezultate
Infecție HIV acută	STI stimulează sau menține răspunsul imun celular, diversificând și spectrul recunoașterii antigenice.	Pacienții care au încărcarea virală <500 copii ARN HIV/ml mențin aceste valori diversificând spectrul recunoașterii antigenice.
Infecție HIV cronică controlată	Răspunsul limfocitelor T citotoxice (CTL) controlează încărcarea virală chiar în absența medicației. Se reduce costul terapiei și toxicitatea.	Decepcionante. Pacienții au recăderi, cu valori crescute ale încărcării virale, chiar peste cele anterioare STI.
Pre-terapie de “salvare” la pacienții Vechi tratați	Permite re-emergenta mutantelor susceptibile la drog, sporind șansele terapiei de salvare.	Descrescerea încărcării virale după STI este un eveniment rar și cu durată limitată.

6.10.3. Definirea profilului de rezistență încrucișată al izolatelor circulante

Dinamica replicării virale plasmatice, indiferent de stadiul clinic al bolii, generează zilnic 10^{10} virioni, iar anual se produc circa 140 cicluri replicative. Un calcul simplu arată că pentru 10^{10} virioni (cu aproximativ 10^4 baze în genomul fiecăruia) generați zilnic, cu o rată de mutații de 10^{-5} per ciclu replicativ, fiecare virion progen va acumula cel puțin o mutație. Rata de acumulare a mutațiilor este proporțională cu nivelul încărcării virale și cu capacitatea mutațiilor de-a determina rezistență sau rezistență încrucișată la medicamente. Combinațiile terapeutice improprii, aderența suboptimală la tratament, incapacitatea unor medicamente de-a pătrunde în rezervoarele de virus sunt obstacole care determină opțiuni noi în formularea posologiei. În plus, trebuie adăugat că tulpinile virale rezistente sunt competente replicativ și se pot transmite eficient pe oricare din căile cunoscute; de altfel, 10-14% din infecțiile noi sunt cu tulpini rezistente la AZT. De asemenea, tulpini virale rezistente sunt arhivate în rezervoarele de virus ale bolnavilor tratați îndelungat și se pot reactiva la întreruperea tratamentului.

Testele actuale de detecție a mutantelor rezistente sunt scumpe și nu totdeauna relevante clinic. Sunt două tipuri de teste pentru detecția mutantelor:

- **fenotipice**, care măsoară rezistența unui fragment genomic gag-pol, amplificat prin PCR și încorporat într-un vector recombinant plasmidian;
- **genotipice**, care investighează apariția unor mutații la codoni specifici pentru rezistența unor izolate.

Testele fenotipice evaluează indirect replicarea virală in vitro pentru izolatele cultivate în prezența sau în absența medicamentului. Practic, se apreciază cantitativ expresia genei pol marcată cu luciferază, genă integrată într-un amplicon. Există mai multe kituri comerciale pentru evaluarea fenotipică a rezistenței: Phenosense® (ViroLogic) sau Antivirogram® (Virco). În ambele cazuri există

discuții privind pragul (cut-off-ul) testului. Propunerea ca un izolat cu o replicare de patru ori mai scăzută în prezența drogului să fie etichetat ca rezistent este arbitrară. Rezultatele, limitate deocamdată, indică praguri mai mari pentru NNRTI și mai mici pentru NRTI.

Testele genotipice evaluează ponderea quasispeciilor mutante în raport cu cele sălbatice, pornind de la cunoștințele actuale asupra localizării mutațiilor care induc rezistență.

Tabelul 6.13. sumarizează recomandările în vigoare privind utilizarea testelor de rezistență:

Tabel 6.13. Recomandări pentru folosirea testelor de rezistență

Evaluare clinică	Indicații
Recomandat	
Eșec terapeutic sub terapie HAART	Determinarea rolului rezistenței în eșecul terapiei și creșterea numărului de medicamente active dacă este necesar
Supresie suboptimală a încărcării virale după inițierea terapiei antiretrovirale	Determinarea rolului rezistenței în eșecul terapiei și creșterea numărului de medicamente active dacă este necesar
De luat în considerație	
Infecție acută HIV înainte începerii terapiei	Aprecierea transmiterii unei tulpini multi-rezistente și modificarea terapiei în concordanță
Nerecomandat de obicei	
Infecție HIV cronică, înainte începerii terapiei	Proporție de tulpini rezistente necunoscută; testele curente pot să nu detecteze quasispecii rezistente minore
După întreruperea terapiei	Mutantele rezistente pot deveni minore la întreruperea presorului selectiv; testele curente pot să nu detecteze quasispecii rezistente minore
Încărcare virală < 1000 copii ARN HIV/ml	Testele de rezistență nu sunt de luat în considerație datorită numărului scăzut de copii ARN

Atât testele genotipice cât și cele fenotipice curente au o serie de limite:

- nu detectează de rutină quasi-specii minoritare, de aceea tulpini rezistente aflate într-o proporție mică nu sunt observate;
- determinările necesită un echipament de laborator sofisticat, accesibil numai centrelor specializate, iar costul per determinare depășește 400 – 800\$;
- obținerea rezultatelor durează până la câteva săptămâni, întârziind în acest fel schimbarea regimului terapeutic;
- la momentul actual, aceste teste necesită o încărcare virală de minim 1000 de copii ARN HIV/ml. Sunt totuși în curs de evaluare metode ce folosesc noi tehnici de extracție, prin care se pot secvențializa probe de plasmă având nivel al ARN HIV până la 100 copii/ml, cu reproductibilitate bună.

Integrarea testelor fenotipice cu cele genotipice (care detectează apariția mutațiilor corelate cu rezistența) va aduce probabil mai multă lumină. Totuși, opinia noastră este că testele fenotipice exprimă mai direct realitatea, ele furnizând informații și despre acțiunea diferitelor concentrații de drog și despre competența, adaptarea replicativă a mutantelor.

/6.10.4. Imunoterapie. Cei câțiva ani de experiență clinică cu politerapia divergentă au subliniat aspecte particulare de mare importanță practică. Astfel:

1. HAART nu suprimă complet replicarea HIV;
2. rezervoarele replicării latente HIV se stabilesc încă în timpul seroconversiei;
3. HAART scade semnificativ viremia plasmatică, dar nu influențează sinteza citokinelor proinflamatorii care mențin microclimatul necesar persistenței HIV în rezervoare (sanctuale).

Câteva strategii au fost încercate pentru eliminarea HIV din rezervoare:

- întreruperi intermitente ale HAART pentru stimulare imună (*SIT*) (Franco Lori: pacientul din Berlin, NEJM 1999; 340:1683)
- întreruperi structurate ale tratamentului (*STI*) (A. Fauci – Durban Conference).
- administrarea HAART + IL2, pentru drenarea rezervoarelor;
- administrarea HAART + hidroxiuree.

Introducerea **hidroxiureei (HU)** în tratamentul infecției HIV se datorează în mare parte raportării unui caz la Berlin care, tratat cu indinavir + didanozină + HU în infecția HIV primară, a rămas la nivele ale încărcării virale sub 400 copii ARN HIV/ml timp de peste 2 ani, în ciuda a două întreruperi inoportune ale terapiei. HU asociată cu didanozina și cu stavudina exercită un efect inhibitor sinergic asupra HIV, determinând o scădere adițională de 0.5 log₁₀ a încărcării virale, fără a influența numărul limfocitelor CD4. Deși mecanismul de acțiune nu este pe deplin clarificat, efectul benefic al HU în infecția HIV a fost explicat prin blocarea activității reductazei ribonucleare și scăderea cantității de deoxinucleotide intracelulare, având ca efect inhibarea sintezei ADN HIV proviral din limfocitele periferice activate. Astfel, HU reduce competiția dintre inhibitorii de reverstranscriptază și dNTP-urile endogene pentru situsurile de legare pe reverstranscriptaza HIV. Hidroxiurea (HU) este în prezent singurul medicament întrebuințat în terapia infecției HIV care influențează numai mecanismele celulare implicate în replicarea virală. Din acest punct de vedere, HU poate fi considerată fără risc în selecția de mutante virale rezistente. HU facilitează edificarea unui răspuns celular care să mențină un nivel constant scăzut al viremiei ("set-point"). Hidroxiureea nu prezintă activitate antiretrovirală directă și nu este considerată un medicament antiretroviral. Totuși hidroxiureea poate mări activitatea antivirală a NRTI prin variate mecanisme:

- depleția enzimelor celulare ale gazdei care sunt esențiale pentru diviziunea celulară;

- stimularea enzimelor celulare necesare pentru metabolizarea NRTI la forma activă;
- depleția numărului de limfocite activate, vulnerabile infecției HIV.

Principalul dezavantaj al terapiei HU este faptul că aceste efecte se exercită și asupra altor celule ale gazdei și prin aceasta se explică toxicitatea sa, evidentă mai ales prin scăderea numărului de limfocite.

Structură și mecanism de acțiune. Din punct de vedere structural hidroxiureea este similară ureei și acidului aceto-hidroxi-aminic. Medicamentul este un inhibitor ireversibil al ureazei. Hidroxiureea este primul derivat de uree disponibil în clinică, cu activitate antineoplazică și antivirală. HU blochează incorporarea timidinei în ADN și distruge radicalul liber tirozil ce se formează în centrul reductazei catalitice ribonucleazo-difosfat, conversie care reprezintă o etapă limitativă în sinteza ADN-ului. HU este de asemenea un inhibitor al fazei S a ciclului celular, acționând fie prin oprirea celulelor între faza G1 și S, fie descrescând rata progresiei celulelor în faza S. Studiile pe animale au arătat că efectele citotoxice ale HU sunt limitate la țesuturile cu rată mare de proliferare și se manifestă numai pe celulele ce sintetizează activ ADN-ul.

Farmacologie. Hidroxiureea se absoarbe la nivelul tractului gastro-intestinal, concentrațiile maxime fiind atinse în 1-4 ore. Ulterior, concentrația plasmatică scade rapid, și nu apare efect cumulativ la administrare repetată. Hidroxiureea se concentrează în eritrocite și leucocite. HU traversează bariera hemato-encefalică, concentrațiile maxime în LCR fiind atinse în 3 ore de la administrarea orală. HU se distribuie și în lichidul de ascită, dar concentrațiile atinse sunt de 2 - 7,5 ori mai mici ca cele plasmaticice. Medicamentul se elimină și prin laptele matern. HU este metabolizată la nivel hepatic și se excretă renal. 50% din doza administrată per os este excretată respirator sub formă de CO₂ și ca uree în urină.

Posologie. Hidroxiureea (**DROXIA[®]**; **HYDREA[®]**), producător Bristol Myers Squibb se prezintă sub formă de capsule a 200, 300, 400 și 500 mg. Dozele de hidroxiuree (HU) trebuie individualizate și se calculează în funcție de greutatea pacientului, excepție făcând cei obezi sau cu retenție de lichide, la care dozele trebuie ajustate funcție de greutatea ideală, corespunzătoare vârstei. În infecția HIV, HU se administrează într-o doză zilnică de 500 mg, împărțită în două prize. HU este activă și în anemia falciformă, leucemia mieloidă cronică, melanom malign; carcinom ovarian; etc.

Reacții adverse. Riscul principal pe termen scurt este mielosupresia, care poate impune întreruperea tratamentului. În majoritatea cazurilor, hemoleucograma revine la valori normale la 2 săptămâni de la stoparea HU. Leucopenia este primul, și cel mai obișnuit semn de toxicitate medulară, urmat de anemie, și mai rar de trombocitopenie. De aceea statusul hematologic trebuie atent monitorizat la pacienții aflați sub tratament. La 2 pacienți aflați sub tratament cu hidroxiuree în combinație cu indinavir + didanozină + stavudină s-a raportat pancreatită fatală. Alte efecte adverse asociate administrării HU sunt anorexie, greață, diaree, vărsături, stomatite, eritem, prurit, hiperuricemie, insuficiență renală, neurotoxicitate. Nu este cunoscut potențialul carcinogenetic asociat administrării HU pe termen lung. Administrarea intraperitoneală la femele de șobolan a hidroxiureei, în doze mai mari decât cele recomandate la om, a dus la creșterea incidenței tumorilor mamare la animalele de laborator. HU are efecte mutagene in vitro, inducând fragmentarea cromozomilor.

6.11. Eșecul terapeutic. Eșecul terapiei se apreciază clinic (simptomatologie), imunologic (nivelul limfocitelor CD4 <200) și virusologic (număr copii ARN HIV peste 500-1000/ml plasmă). De asemenea, schimbarea regimului antiretroviral se ia în considerare în condițiile scăderii suboptimale a viremiei după inițierea terapiei sau a creșterilor semnificative ale viremiei după perioade de supresie. Schimbarea tratamentului trebuie să ia în considerare aderența la

tratament, toxicitatea și interacțiile medicamentoase. Reamintim că multe ART (mai ales PI) interferează cu tuberculostaticele, anticonvulsivantele, antidiabeticele, antihipertensivele etc. De asemenea, femeile au, în general, nivele mai scăzute ale încărcării virale, probabil și în funcție de variațiile hormonale. Există o deosebire esențială între eșecul unui tratament corect condus și situațiile ce impun schimbarea tratamentului datorită intoleranței la medicație sau lipsei de complianță a pacientului. Monitorizarea eșecului terapiei depinde de nivelul viremiei, istoricul tratamentelor aplicate fiecărui bolnav, rezultatele testelor de rezistență și opțiunile terapeutice disponibile. În cele ce urmează redăm punctual un ghid de schimbare a regimului terapeutic antiretroviral în cazul unui presupus eșec terapeutic:

- În general se înlocuiesc cel puțin două medicamente dintr-o combinație terapeutică, sau optim, se recurge la o altă schemă terapeutică. Dacă testele de genotipare indică rezistență la un singur medicament, atunci se poate înlocui numai acela, dar este necesară și o evaluare clinică.
- Mulți pacienți pot avea opțiuni reduse de tratament, astfel încât în unele cazuri este mai rațional să se continue regimul cu care s-a obținut supresie virală parțială.
- În unele cazuri, regimurile considerate suboptimale în primă fază, sunt indicate datorită limitelor impuse de toxicitate, intoleranță sau necomplianță, mai ales în stadiile tardive ale bolii.
- La pacienții fără alte opțiuni terapeutice, cu eșec virusologic, cu revenirea încărcării virale la nivelul anterior începerii terapiei și scaderea CD4, trebuie luată în considerație întreruperea tratamentului antiretroviral.

- Există puține date despre reînceperea unui regim primit anterior la același pacient, în acest caz fiind necesare testele de rezistență.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Becker S., Fisher A., Flexner C., et al.: Pharmacokinetic parameters of protease inhibitors and the Cmin/IC50 ratio: call for consensus. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001; 27:210-211.
2. Carpenter CCJ., Cooper DA., Fischl M. et al.: Antiretroviral therapy in adults: updated recommendations of the International AIDS Society US Panel JAMA, 2000; 283:381-90.
3. Condra JH., Christos J., Petropoulos J., et al.: Drug resistance and predicted virologic responses to human immunodeficiency virus. *J Infect Dis*. 2000; 182:758-765.
4. Connor EM., Sperling RS., Gelber R., et al.: Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med*. 1994; 331:1173-1180.
5. Dussault I., Lin M., Hollister K., Wang EH., Synold TW., Forman BM.: Peptide mimetic HIV protease inhibitors are ligands for the orphan receptor SXR. *J Biol Chem*. 2001; 276: 33309-33312.
6. Eron J., Merigan T., Kilby M., Yangco B., et al. for the T1249-101 Study Group.: A 14-day assessment of the safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of T-1249, a peptide inhibitor of membrane fusion. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, Illinois, USA, 2001; Abstract 14.
7. Fletcher CV., Anderson PL., Kakuda TN., et al.: A novel approach to integrate pharmacologic and virologic characteristics: an in vivo potency (IVP) index for antiretroviral agents. Program and abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Illinois. Abstract 732

8. Flexner C., Piscitelli SC.: Managing drug-drug interactions in HIV disease. Medscape HIV/AIDS Clinical Management Series, 2000.
9. Guay LA., Musoke P., Fleming T., et al.: Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet*. 1999; 354:795-802.
10. Harrigan PR., Verbiest W., Larder B., et al.: Impact of moderate decreases in baseline NNRTI susceptibility on response to antiretroviral therapy. *Antiviral Ther.* 2000; 5(Suppl 3): 68-69.
11. Ickovics JR., Meade CS.: Adherence to HAART among patients with HIV: breakthroughs and barriers. *AIDS Care*, 2002, 14, 309-18.
12. Kempf DJ., Isaacson JD., King MS., et al.: Identification of genotypic changes in human immunodeficiency virus protease that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitor-experienced patients. *J Virol*. 2001; 75:7462-7469.
13. Kakuda TN. Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. *Clinical Therapeutics*. 2000; 22: 685-708.
14. Lalezari, JP., Henry Keith, O'Hearn M, Montaner JSG., Piliero P. et al for the TORO1 Study Group, Enfuvirtide, an HIV-1 Fusion Inhibitor, for Drug-Resistant HIV Infection in North and South America, *N Engl J Med* 2003 , publicat on line la www.nejm.org pe 13.03.2003.
15. Lallemand M., Jourdain G., Le Coeur S., et al.: A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*. 2000; 343: 982-991.
16. Larder BA., Harrigan PR.: Establishment of biologically relevant cut-offs for HIV drug resistance testing. *AIDS*. 2000;14 (suppl 4): S111.

17. Lange JMA.: Perspectives on the safety profiles of antiretroviral drugs. AIDS. 2000; 14 (suppl 4): S16. Abstract CS3.4.
18. Ledergerber B., Egger M., Opravil M., et al.: Clinical progression and virological failure of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. Lancet. 1999; 252: 863-868.
19. Marseille E., Hofmann PB., Kahn JG HIV prevention before HAART in sub-Saharan Africa. Lancet, 2002, 359, 1851-6.
20. Nunnari G., Otero M., Dornadula G., et al.: Residual HIV-1 disease in seminal cells of HIV-1-infected men on suppressive HAART: latency without on-going cellular infections. AIDS, 2002, 16, 39-45.
21. Ower M. HIVNET 012 - Final results and implementation programme. Perspectives on the safety profiles of antiretroviral drugs. AIDS. 2000;14 (suppl 4):S16. Abstract CS3.5.
22. Palella Jr FJ, Chmiel JS, Moorman AC, et al. Durability and predictors of success of HAART for ambulatory HIV-infected patients. AIDS, 2002, 16, 1617-26.
23. Reijers MH., Weigel HM., Hart A, et al.: Toxicity and drug exposure in a quadruple drug regimen in HIV1 infected patients participating in the ADAM study, AIDS 2000; 14:59-67.
24. Schooley R., Myers R., Ruane P., et al.: Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for the treatment of antiretroviral experienced patients. Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Toronto, 2000, Abstract 672.
25. Verweel G., van Rossum AM., Hartwig NG., et al.: Treatment with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children is associated with a sustained effect on growth. Pediatrics, 2002, 109, E25.

Adrese de Internet utile celor implicați în diagnosticul, tratamentul și prevenirea infecției HIV

<http://hivatis.org/atisnew.html> (HIV AIDS Treatment Information Service)

<http://www.actis.org> (AIDS Clinical Trials Information Service) și de aici prin –

<http://www.actis.org/relatedwebs.html> o suită de alte situri grupate pe capitole de interes (prevenție, transmitere, vaccinuri, infecția HIV pediatrică, reagenți pentru diagnostic, etc.),

<http://hivinsite.ucsf.edu/InSite> – extrem de complexă baza de date a Universității din California, San Francisco, cu statistici de ultimă oră și informații despre prevenție, transmitere, terapie, cercetări multidisciplinare.

<http://www.medscape.com/Home/Topics/ID/AIDS.html> - o adresă indispensabilă tuturor specialiștilor implicați în tratarea pacienților HIV pozitivi.

<http://www.cdc.gov/std/program> - pentru prevenția bolilor transmisibile sexual (STD), a TBC și SIDA.

Capitolul 7

TERAPIA ANTIVIRALĂ ÎN TRANSPLANTUL DE ORGAN

7.1. Introducere. O multitudine de virusuri reprezintă cauze majore de morbiditate și mortalitate la pacienții supuși transplantului de organe solide, de măduvă osoasă sau de celule stem umane. În apariția infecțiilor post transplant se disting trei intervale:

- prima lună post transplant în care asistăm în special la infecții cu virusurile hepatitice B și C și, rar, cu virusuri herpetice.
- lunile 2 - 6 post transplant reprezintă perioada în care problema majoră o constituie reactivarea unor virusuri latente – în special herpesvirusuri (CMV, EBV, VZV, HHV 6 și 7) și câteodată apariția unor infecții exogene sezoniere cu virusuri corona, rhino, adeno, gripale și VRS.
- după 6 luni post transplant pot apare infecții tardive, grave, în special cu CMV și papilomavirusuri.

7.2. Infecția VHB la pacienți cu transplant hepatic. La majoritatea pacienților infectați VHB, după transplant hepatic se dezvoltă o insuficiență hepatică progresivă, datorată unei forme particulare de hepatită fibrozantă colestatică. Inițial considerată a fi caracteristică transplantului hepatic, aceasta a fost descrisă ocazional și la pacienți cu transplant renal sau de măduvă osoasă. Profilaxia hepatitei B post-transplant se face folosind titruri înalte de imunoglobuline specifice anti VHB. Totuși, imunoglobulinele specifice au cost ridicat și o eficiență neuniformă, ceea ce sugerează un posibil avantaj al folosirii analogilor nucleozidici de tipul lamivudinei sau adefovirului. (vezi capitolul 4- "Rolul antiviralelor în tratamentul hepatitei B cronice"). Este interesant

de menționat că la unii pacienți la care s-a realizat transplant de celule medulare de la persoane vaccinate anti VHB, s-a constatat apariția în serul primitivilor a anticorpilor protectori anti-HBs.

7.3. Infecția cu virus hepatitic C (VHC) la pacienți cu transplant hepatic. La pacienți infectați VHC cu insuficiență hepatică aflați în așteptarea transplantului hepatic terapia combinată (ribavirină 1000-1200 mg/zi cu interferon alfa 2b în doze de 3 MIU de 3 ori pe săptămână) este capabilă să scadă încărcarea virală. Totuși, acest lucru se realizează cu prețul unor frecvente efecte adverse severe, care pot necesita scăderea dozelor sau chiar întreruperea tratamentului. De asemenea, s-a observat că terapia este mai puțin eficientă la pacienții cu grad mai pronunțat al insuficienței hepatice. Peste 95% din pacienții viremici la momentul transplantului au viremie persistentă și post transplant.

Efectul prezenței VHC în allogrefă variază de la leziuni inaparente, la hepatită cronică cu diferite grade de afectare histologică și fibroză progresivă. 5% dintre primitorii de grefă infectați cu VHC dezvoltă ciroză la 5 ani post transplant. În plus, o parte din pacienți fac coleastăză severă, de obicei în primele 12 luni de la transplant, astfel încât *recurența infecției VHC în allogrefe* a devenit o problemă importantă în tratament. Terapia curentă este combinația ribavirină 1000-1200 mg/zi cu IFN alfa 2b, 3 MIU de 3 ori pe săptămână, administrată cel puțin 6 luni, până la 2 ani de la transplant. Aceasta induce un răspuns virusologic susținut, indicat de absența ARN VHC la 6 luni de la oprirea tratamentului, la circa 20% dintre bolnavi. În cazul administrării zilnice de IFN, chiar și la doze reduse de 1.5 MIU/zi, la pacienți cu hepatită cronică C, postransplant s-a observat scăderea inflamației hepatice, chiar în condițiile persistenței viremiei.

Imunosupresia post transplant are un impact sever asupra evoluției infecției VHC. Dezvoltarea fibrozei este condiționată de mai mulți factori printre care tipul agentului imunosupresor utilizat. Mofetil mycophenolatul, în afara unui efect imunosupresor similar azathioprinei

sau ciclosporinei pare a avea și un efect antiviral intrinsec, determinând scăderea încărcării virale. Alți imunosupresori precum corticosteroizii sau anticorpii monoclonali anti CD3 sunt, dimpotrivă, promotori ai infecției VHC posttransplant hepatic.

7.4. Infecția citomegalică (CMV) post transplant. Riscul dezvoltării bolii CMV post transplant de organe solide depinde de un mare număr de factori, între care:

- tipul organului transplantat (plămânul și pancreasul au încărcare virală mare, probabil datorită conținutului limfatic ridicat);
- infecția simultană cu alte herpesvirusuri (HHV 6 și 7);
- medicația imunosupresoare administrată profilactic pentru prevenția respingerii grefei.

Astfel, terapia imunosupresoare cu anticorpi anti limfocitari se corelează înalt cu activarea virusului latent; în timp ce ciclosporinele și corticosteroizii acționează ca adevărați catalizatori in vivo ai replicării virale. Prin supresia răspunsurilor imune se generează un fel de reacție de amplificare genică ("in vivo PCR") cu reactivarea și diseminarea masivă a CMV. Reactivarea CMV latent se poate produce și în absența acestor tratamente. Orice cauză ce generează inflamație sistemică, cu declanșarea unei furtuni de citokine, similară celei din sepsisul bacterian sau din respingerea imunologică a allogrefei, determină și replicarea asimptomatică sau subclinică prelungită a CMV. Aceasta este legată de o lungă listă de efecte adverse, inclusiv creșterea riscului infecțiilor oportuniste și al respingerii grefei. Replicarea CMV activează sinteza ADN-ului și proteinelor celulare, cu neoformare de receptori Fc, ICAM și citokine proinflamatorii. Astfel relația CMV-grefă este bidirecțională, CMV ducând la respingere și respingerea stimulând replicarea virală.

Există mai multe strategii pentru **profilaxia infecției CMV**.

- Astfel, studii recente au arătat beneficiul potențial al **profilaxiei universale** a infecției CMV la primitorii transplantului de organe solide. Medicamentele recomandate sunt valaciclovir pentru primitorii transplantelor renal și ganciclovir per os la primitorii

transplantului hepatic. Doza de 1g de 3 ori/zi administrată în cursul meselor, inițiată îndată ce se reia alimentația orală, dar nu mai târziu de 10 zile postransplant poate continua peste 90 zile. Costul ridicat, toxicitatea potențială a medicamentelor și posibilitatea apariției de tulpini rezistente sunt însă argumente împotriva acestei abordări.

- O altă strategie este *terapia preemptivă*, care presupune administrarea profilaxiei anti CMV doar pacienților cu risc crescut, cei ce au replicare virală activă, chiar asimptomatică, pentru a preveni apariția bolii. În acest sens, de mare valoare sunt noile teste de detecție a antigenemiei CMV pp 65, precum și PCR pentru detecția ADN CMV.
- În fine, alți autori recomandă doar *profilaxia țintită*, ce vizează administrarea de ganciclovir înainte de apariția replicării virale, numai pacienților ce primesc anticorpi antilimfocitari ca terapie imunosupresoare.

Opțiunile terapeutice actuale pentru prevenția infecției CMV includ agenți administrați sistemic ca *ganciclovir*, *foscarnet*, *cidofovir* și un agent medicamentos disponibil pentru administrare intravitroasă – *fomivirsen*. Schemele de tratament recomandate sunt:

- Aciclovir, 800 mg oral, de 4 ori pe zi timp de 3 luni, la primitorii *transplantului renal*;
- Ganciclovir, 1 g oral, de 3 ori pe zi, în timpul meselor, pentru 2-3 luni, la primitorii *transplantului hepatic*;
- Aciclovir, 10 mg/kg intravenos la 8 ore, timp de 1 lună, urmat de 800 mg oral de 4 ori pe zi, pentru cel puțin 3 luni, la primitorii *transplantului de măduvă osoasă*;
- Ganciclovir, 5-6 mg/kg intravenos 5-7 zile pe săptămână, pentru 3 luni la primitorii *transplantului renal, hepatic sau de măduvă osoasă*;

Ganciclovirul oral pare a fi tratamentul cel mai indicat și la transplantul cardiac și pulmonar. O scădere substanțială în incidența bolii CMV la primitorii transplantului cardiac allogenetic a fost constatată în

studii ce au administrat ganciclovir – 5 mg de 2 ori/zi pentru 14 zile din prima zi post transplant, urmat de 6 mg/kg/zi, 5 zile pe săptămână pentru alte 14 zile.

La fel, în cazul transplantului hepatic, administrarea ganciclovirului 6 mg/kg/zi i.v. din ziua 1 până în ziua 30 post transplant, urmat de 6 mg/zi, 5 zile pe săptămână până în ziua 100, s-a dovedit mai eficientă ca profilaxia cu aciclovir (10 mg/kg i.v. la 8 ore din ziua 1 post transplant până la externare; urmat de 800 mg p.o. de 4 ori/zi până în ziua 100).

Ganciclovirul intravenos nu se administrează înainte de grefă la primitorii de transplant de măduvă osoasă; la cei cu transplant cardiac se administrează 5 mg/kg la 12 ore zilnic în primele 2 săptămâni postransplant, apoi doza se reduce la 5 zile pe săptămână. Administrarea ganciclovirului intravenos este grevată de efecte adverse severe - toxicitate medulară (neutropenie, trombocitopenie) și disfuncție tubulară renală (nivelurile ureei și creatininei serice trebuie atent monitorizate).

În cea ce privește *tratamentul bolii citomegalice* la primitorii de transplant se realizează de elecție cu Ganciclovir, 5 mg/kg intravenos, de 2 ori pe zi, timp de 14-21 zile sau, alternativ, cu Foscarnet, 60 mg/kg intravenos, de 3-4 ori pe zi, timp de 14 -21 zile.

Problemele ridicate sunt mai grave în cazul cuplurilor donator CMV seropozitiv – primitor CMV seronegativ, la care riscul apariției tardive (3-6 luni post transplant) a unei boli CMV cu prezentare clinică atipică (simptome gastrointestinale, stare generală alterată, febră) continuă să fie ridicat. În cazul în care se întâlnesc astfel de cupluri heterologe la transplantul de măduvă osoasă, se recomandă administrarea profilactică de imunoglobuline anti CMV intravenos. Evident, tactica cea mai recomandată este detecția timpurie a CMV prin izolare din sânge, din urină sau din exudat faringian, săptămânal, în primele 120 zile post transplant cu instituirea imediată a profilaxiei cu ganciclovir și imunoglobuline intravenos la primitorii de transplant găsiți pozitivi.

Datorită severității simptomelor, compromiterii grefei și mortalității ridicate, precum și dezvoltării unor tulpini virale rezistente la antiherpeticele menționate este necesară găsirea unor noi clase de medicamente. Doi compuși ribozid-benzimidazolici (Moribavir și derivatul său GW 275 175X) sunt inhibitori potenți ai replicării CMV și ai altor herpesvirusuri. Ținta lor este inhibiția enzimei UL 97, având ca rezultat inhibiția elongării și încapsidării ADN-ului viral. Ambii compuși sunt bine tolerați și au biodisponibilitate orală de circa 30%. Un alt posibil antiherpetic este în curs de dezvoltare de corporația Bayer (nume provizoriu Bay 39-4766) cu un mecanism nou de acțiune ce vizează UL 89 terminaza virală.

O direcție terapeutică de viitor este reprezentată de peptidele sintetice specifice CMV care sunt încărcate în celule dendritice. Acestea din urmă vor prezenta antigenul viral celulelor T de la donator, stimulând expansiunea lor clonală. După patru runde de stimulări succesive >90% din limfocitele T CD8 ale donatorului sunt specifice pentru peptidele CMV. Acestea sunt celulele transplantate primitorilor.

7.5. Infecția cu virusul Epstein Barr (EBV) post transplant. Infecția cu EBV apare timpuriu în cursul vieții, astfel încât între 60-90 % din populație are anticorpi anti EBV. Totuși, în cazul primitorilor de transplant seronegativi pentru EBV care primesc o allogrefă EBV pozitivă asistăm la dezvoltarea unei infecții primare severe. Similar putem asista la reactivarea infecției latente EBV la cuplurile donator - primitor pozitive pentru EBV și la primitorii EBV pozitivi ce primesc grefe EBV negative. La pacienții transplantați, aflați sub terapie imunosupresoare agresivă (în special la cei cu transplant hepatic, renal sau multivisceral) în circa 90% din cazuri infecția primară EBV se manifestă sub forma bolii limfoproliferative posttransplant (PTLD). Acest sindrom a fost descris pentru prima dată în 1967, la primitorii de transplant renal și desemnează un grup heterogen de procese patologice ce merg de la hiperplazie policlonală difuză a limfocitelor B (leziune benigna asimilată leziunilor timpurii) până la limfom malign monoclonal

cu celule B sau T (asimilat leziunilor tardive). Debutul bolii se produce între o lună și 5 ani post-transplant. Manifestările clinice sunt extrem de variate, funcție de localizarea proceselor hiperplazice și includ obstrucție acută de căi respiratorii superioare, ulceratii gastro-intestinale, febră, anemie, anorexie, infiltrații pulmonare.

Tratamentul PTLD implică oprirea terapiei imunosupresoare, excizia chirurgicală a hiperplaziilor localizate mari, utilizarea unor agenți antivirali intravenos de tip ganciclovir, cu sau fără imunoglobuline specifice anti EBV, interferon alfa. PTLD refractară la tratamentul cu imunosupresoare și în care hiperplaziile sunt cu celule CD20 pozitive beneficiază de tratamentul cu RITUXIMAB - un anticorp monoclonal anti CD 20 (un preparat himeric om-șoarece). Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă, 375 mg/m^2 , 4 doze săptămânal. Reacțiile adverse cele mai frecvente consecutive utilizării acestui preparat sunt febră, frison, cefalee, greață, astenie.

Transplantul de celule T CD8 pozitive specifice pentru peptide EBV (tehnică descrisă la infecția CMV) este în curs de evaluare și pentru tratamentul bolii limfoproliferative generate de EBV post transplant. Acest tip de terapie, în care se transplantează primitorilor imunocompromiși clone de celule T virus specifice poartă numele de *imunoterapie adoptivă*.

7.6. Infecția cu virusuri respiratorii post transplant. În cazul infecțiilor cu virusuri respiratorii, un agent medicamentos valoros este **pleconarilul**, medicament cu spectru antiviral larg atât pe entero, rhino cât și pe coronavirusuri. Acesta are o bună penetrare atât la nivelul SNC cât și la nivelul epiteliului nazal și o bună biodisponibilitate orală. Medicamentul este eficient și în infecțiile comune cu enterovirusuri (de la boli febrile nespecifice la copii, la conjunctivite hemoragice, herpangină, meningită aseptică). Pleconarilul se ancorează de un por situat lângă canionul central de pe capsida enterovirusurilor, inhibând astfel un shift conformațional necesar decapsidării virale.

Vaccinul antigripal este slab imunogen la primitorii transplantelor de organe solide și de celule stem. Tratamentul infecțiilor gripale la aceștia poate trece de la inhibitorii proteinei de matrice (M2) - rimantadina și amantadina - la inhibitorii de neuraminidază (zanamivir și oseltamivir) datorită efectelor adverse reduse; activității și pe tulpinile de virus gripal B și emergenței rare a rezistenței în cursul tratamentului. Morbiditatea asociată infecției cu VRS este ridicată în cazul transplantelor de celule stem (50-90%), dar nesemnificativă la primitorii transplantelor pulmonare. Studii în curs evaluează eficacitatea unor tratamente asociate cu ribavirin aerosolizat și palivizumab (vezi cap. 3 *"Tratamentul și profilaxia infecției cu virus respirator sincițial"*).

7.7. Infecția cu poliomavirusuri post transplant. Polioma-virusurile fac parte din familia Papovaviridae, virusuri ADN cu genom mic. Trei astfel de virusuri infectează potențial omul: virusul BK (izolat de la un pacient cu transplant renal, cu stenoza de ureter, imunosupresat), virusul JC (izolat de la un caz de leucoencefalopatie multifocală progresivă) și SV 40 (virusul vacuolizant simian - virus care a contaminat șarjele de vaccin polio oral preparate pe culturi primare de rinichi de maimuță). Studii extinse au înfirmat posibilitatea implicării vaccinului polio contaminat cu SV40 în creșterea incidenței unor cancere umane, dar prezența unor secvențe genomice SV40 a fost demonstrată în tumori cerebrale la copil, în unele osteosarcoame sau în limfoame nonhodgkiniene. Toate poliomavirusurile sunt cunoscute pentru capacitatea oncogenă la rozătoare. Poliomavirusurile stabilesc infecții cronice în rinichi și, probabil, în limfocitele B, de unde sunt reactivate în condiții de imunosupresie. În infecțiile post transplant, cel mai frecvent implicat pare să fie virusul BK. Utilizarea unor imunosupresoare înalt eficiente în prevenirea respingerii acute a grefei a favorizat reactivarea BK și a dus la creșterea incidenței nefropatiei cu poliomavirus, caracterizată prin apariția unui infiltrat interstițial cu mononucleate și tubulită. Tabloul clinic poate fi ușor confundat cu respingerea acută a grefei, astfel încât diagnosticul diferențial (bazat pe evidențierea virusului BK în biopsii, prin hibridizare sau imunohistochimie) este de maximă importanță.

Terapia optimă în nefropatia cu BK este reprezentată de reducerea tratamentului imunosupresor și prevenirea respingerii grefei cu corticosteroizi. La aceasta se poate adăuga cidofovirul, a cărui eficacitate în reducerea viremiei și viruriei a fost demonstrată pe un număr redus de pacienți.

7.8. Impactul utilizării antiviralelor asupra evoluției epidemiologiei infecțiilor posttransplant. Spectrul infecțiilor posttransplant a fost modificat substanțial de utilizarea noilor medicamente antimicrobiene și antivirale aplicate în contextul unor strategii imunosupresoare ameliorate.

Deși inhibitorii de calcineurină (tacrolimus, ciclosporinele) rămân de peste două decenii principalele imunosupresoare, noi medicamente mai puțin toxice s-au adăugat arsenalului terapeutic. Imunosupresoarele moderne (mycopenolat mofetil, rapamicina, anticorpii anti IL2-R) reduc complicațiile metabolice, nefro- și neurotoxicitatea ca și potențialul oncogen al ciclosporinelor.

Modificări semnificative au survenit în incidența infecțiilor virale posttransplant. Unele infecții rare în trecut (papovavirusuri) sunt semnalate mai frecvent, altele socotite ca puțin severe își manifestă virulența (hepatita C).

Nefropatiile asociate infecțiilor cu poliomavirusul BK sunt semnalate în unele studii la 5% dintre bolnavii care au primit transplant renal. Nefrita interstițială și pierderea funcționalității grefei sunt efectele clinice ale infecției. Terapia imunosupresoare excesivă a fost asociată incidenței crescute. Un progres semnificativ îl reprezintă posibilitatea unui diagnostic timpuriu. Practic, evidențierea în sedimentul urinar a unor celule epiteliale descumate care conțin incluzii intranucleare grunjoase mari alături de evidențierea viremiei BK sunt semnale pentru reducerea dozelor imunosupresoare.

Infecțiile invazive cu CMV (gastrointestinale) sunt mai frecvente la bolnavii care primesc mycopenolat mofetil (MM) în doze peste 2 g zilnic. MM scade disponibilitatea nucleozidelor guanozinice intralimfo-

citare și, consecutiv, scade numărul limfocitelor T citotoxice și al celulelor NK.

Bolnavii care au primit profilactic tratament anti CMV au suferit, neașteptat, complicații tardive ale infecției CMV. Peste 10% din bolnavii cu transplant hepatic sau de măduvă osoasă fac infecții CMV agresive după mai mult de 6 luni de la transplant, în general cu tulpini virale rezistente la ganciclovir sau valganciclovir.

Infecțiile simptomatice tardive cu virusul hepatitei C sunt de așteptat la bolnavii cu transplant hepatic consecutiv tocmai hepatitei C terminale. Deși există opinii contradictorii, MM pare că are, în afara efectului imunosupresor, și efect antiviral pe flavivirusuri (asemănător ribavirinei). MM începe să fie testat în terapie combinată cu interferonul atât în hepatita C cât și în hepatita B cronică.

În ceea ce privește infecțiile cu bacterii și fungi, noile medicamente imunosupresoare au determinat o creștere a incidenței infecțiilor cu candida (nonalbicans), cu aspergillus și cu bacterii Gram negative.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Aranda-Verastegui F., Alberu J., Soto-Ramirez LE., et al.: Effectiveness of preemptive therapy with ganciclovir in recipients of renal transplants at high risk (R-/D+) for the development of cytomegalovirus disease. *Rev Invest Clin*, 2002, 54,198-203.
2. Boyle GJ., Michaels MG., Webber SA., et al.: Posttransplantation lymphoproliferative disorders in pediatric thoracic organ recipients. *J Pediatr*. 1997; 131:309-313.
3. Breinig MK., Zitelli B., Starzl TE., Ho M.; Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and other viral infections in children after transplant. *J Infect Dis*. 1999; 156:273-279.
4. Brosgar CL., Louis TA., Hillman DW., et al.: A randomised, placebo-controlled trial of the safety and efficacy oral ganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus disease in HIV-infected individuals. Terry Bein Community Programmes for Clinical Research on AIDS. *AIDS* 1998; 12: 269-77.

5. DeVera ME., Eghtesad B., Jain A., et al.: Liver transplantation in patients co-infected with HIV and hepatitis C. American Journal of transplantation. 2002;2:54, Abstract 5.
6. Dreger P., Rautenberg P., Kneba M., et al.: Hepatitis B viremia in a patient with documented previous HBV immunity after autologous transplantation of highly purified PBSC. Bone Marrow Transplant, 2000, 26, 114-6.
7. Fasola CG., Netto GJ., Christensen LL., et al.: Evolution of hepatitis C recurrence (HCVR) post liver transplantation (OLT) in the last ten years: more aggressive recurrence in recent years? American Journal of Transplantation. 2002; 2 (Suppl 3): 54. Abstract 6.
8. Fasola CG., Netto GJ., Christensen LL., et al.: The importance of HCV-RNA level determinations in early detection of aggressive hepatitis C recurrence (HCVR) post liver transplantation (OLT): the third month gap. American Journal of Transplantation. 2002; 2 (Suppl 3): 59. Abstract 107.
9. Fishman JA., Rubin RH.: Infection in organ transplant recipients. N Engl J Med. 1998; 338: 1741-1751.
10. Ghobrial RM., Amersi F., Farmer DF, et al.: Rapid and severe early HCV recurrence following adult living donor liver transplantation. American Journal of Transplantation. 2002; 2 (Suppl 3): 59. Abstract 104.
11. Gow PJ., Pillay D., Mutimer D.: Solid organ transplantation in patients with HIV infection. Transplantation. 2001; 72: 177-181.
12. Green M., Michaels MG., Webber SA., Rowe D., Reyes J.: The management of Epstein-Barr virus associated post-transplant lymphoproliferative disorders in pediatric solid-organ transplant recipients. Pediatr Transplant. 1999; 3: 271-281.
13. Harwood JS, Gould FK, McMaster A, et al.: Significance of Epstein-Barr virus status Pediatr Transplant, 1999, 3:100-3.
14. Kiehl MG, Basara N Cidofovir for cytomegalovirus-preemptive therapy in stem cell transplant recipients. Blood, 2001, 98(5) 1626.

15. Milpied N, Vasseur B, Parquet N, et al. Humanized anti-CD 20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis of 32 patients. *Ann Oncol.* 2000; 11(suppl 1): 113-116.
16. Nordbo SA, Skaug K, Holter E, et al.: Reactivation of hepatitis B virus infection in an anti-HBs positive patient after allogeneic bone marrow transplantation. *Eur J Haematol* 2000, 65, 86-7
17. Prachalias AA, Pozniak A, Taylor C, et al. Liver transplantation in adults coinfectd with HIV. *Transplantation.* 2001; 72:1684-1688.
18. Randhawa PS, Demetris AJ. Nephropathy due to polyomavirus type BK. *N Engl J Med* 2000; 342: 1361-1363.
19. Randhawa P, Baksh F, Aoki N, Tschirhart D, Finkelstein S. JC virus infection in allograft kidneys: analysis by polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *Transplantation.* 2001; 71: 1300-1303.
20. Roayaie S, Schiano T, Kim-Schluger L, et al. Results of retransplantation for recurrent hepatitis C. *American Journal of Transplantation.* 2002; 2(Suppl 3):59. Abstract 106.
21. Samuel D.:Hepatitis B virus and liver transplantation. *Acta Gastroenterol Belg,* 2000, 63,197-9.
22. Singh N. Preemptive therapy versus universal prophylaxis with ganciclovir for cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2001; 32:742-751.
23. Silvestri F, Sperotto A, Ermacora A, et al.: Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation during autologous steam cell transplantation. A case report. *Haematologica* 2000, 85, 327-9.
24. Taniguchi M, Wachs M, Bak T, et al. Hepatitis C recurrence in living donor liver transplantation. *American Journal of Transplantation.* 2002; 2(Suppl 3):54. Abstract 4.
25. Webber SA. Post-transplant lymphoproliferative disorders: A preventable complication of solid organ transplantation? *Pediatr Transplant* 1999; 3:95-99.
26. Zein NN, Perez RG, Wiesner RH.: Hepatitis C virus infection and lymphoproliferative disorders after liver transplantation. *Hepatology* 2000, 31,808-9.

Capitolul 8

PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL INFECȚIILOR VIRALE LA IMUNOSUPRESAȚI

8.1 Infecția cu virusurile herpes simplex 1 și 2. La bolnavii neutropenici sau imunosupresați, infecțiile herpetice nu au aspectul vezicular clasic, ci se prezintă ca ulcere cu baza hemoragică sau albă, infectată bacterian sau fungic. Leziunile sunt extinse, frecvent reactivate și necesită o terapie agresivă și prelungită. La bolnavii imunosupresați iatrogen reactivarea herpesului endogen survine frecvent în primele 2-3 săptămâni de neutropenie. Leziunile mucocutanate sunt precedate adesea de febră, stare generală alterată, arsuri locale, limfadenopatie. Faza veziculelor herpetice poate lipsi, simptomatologia locală putând conduce la diagnostice eronate: ulcere zosteriene, ulcere infectate bacterian (cu *S. viridans* și adesea cu anaerobi -*Capnocytophaga ochraceus*) sau fungic (*Candida*). Infecțiile bacteriene supraadăugate pot determina septicemii, iar uneori malnutriție prin imposibilitatea alimentației orale sau infecții respiratorii (mai ales în condițiile intubației endotraheale). În fața acestor complicații previzibile, profilaxia infecțiilor herpetice este recomandată. Profilaxia, paradoxal, este mai indicată la bolnavii cu titruri înalte ale anticorpilor antiherpetici. De asemenea, transplantul de măduvă sau chimioterapia pentru cancere hematologice (mai ales cu fluorouracil) și radioterapia sunt condiții recunoscute pentru riscul reactivărilor herpetice.

Profilaxia și tratamentul infecțiilor virale la imunosupresați

Prevenirea expunerii. Bolnavii imunosupresați trebuie sfătuiți să se protejeze împotriva achiziției infecției herpetice. Prezervativele pot evita achiziția infecției herpetice pe cale sexuală.

Prevenirea recurențelor. Acutizări ale infecției herpetice latente pot apare sub terapie imunosupresoare. Aciclovirul oral, famciclovirul sau valciclovirul pot rări recurențele. În cazul tulpinilor virale rezistente la aceși agenți se recurge la foscarnet intravenos. Aciclovirul se poate administra și în cursul sarcinii.

8.2. Infecția cu virusul varicelo-zosterian (VZ). *Profilaxia bolii.* Subiecții susceptibili la infecția VZ trebuie vaccinați. Un vaccin viu atenuat este disponibil în prezent iar inocuitatea lui a fost demonstrată și la imunosupresați. În schimb, sunt unele date care contestă persistența imunității postvaccinale. Profilaxia varicelei la copii, după contact cu o sursă de infecție, se poate face cu imunoglobuline specifice (IgVZ) în primele 96 ore după contact. *Nici un medicament nu poate preveni în prezent recurențele de zona zoster.*

8.3. Infecția citomegalică. *Profilaxia expunerii.* Bolnavii care urmează să primească terapie imunosupresoare trebuie investigați serologic pentru infecția CMV. Caracterul persistent al infecției face ca excreția de virus în cursul imunosupresiei să se accentueze. Alături de sânge și organe provenind de la acești pacienți, numeroase alte produse patologice sunt infectante: urină, salivă, spermă, secreții vaginale, lapte. Personalul medical, familia și anturajul bolnavilor imunosupresați, serologic pozitivi pentru CMV, trebuie avertizați asupra riscului de-a se infecta. Bolnavii imunosupresați serologic negativi pentru CMV, trebuie protejați de o posibilă infecție CMV (de exemplu, ei vor primi numai sânge CMV negativ).

Profilaxia bolii. În cazul unei imunosupresii severe (limfocite T $CD4^+$ sub 50/uL) se face profilaxie cu ganciclovir per os în special pentru reducerea riscului retinitei CMV. Examinarea periodică a fundului de ochi este, de asemenea, recomandată. Alte medicamente antiherpetice nu sunt indicate (aciclovir, valaciclovir).

Prevenirea recurențelor. Ganciclovirul și alte antivirale active în infecția CMV (foscarnet, cidofovir) nu sterilizează infecția persistentă. De aceea profilaxia secundară (terapia cronică de menținere) este recomandată cu ganciclovir oral sau ganciclovir implant intraocular. Această atitudine este recomandată, mai ales, pentru prevenirea retinitei contralaterale. În condițiile amendării imunosupresiei ($T\ CD4^+ >100-150/uL$) terapia cronică de menținere poate fi întreruptă. Examenele periodice de fund de ochi dictează întreruperea sau reluarea terapiei.

8.4. Infecția cu virusul herpetic uman 8 (HH8). HH8 este asociat leziunilor de sarcom Kaposi (SK) la imunosupresați. Căile de transmitere ale HH8 nu sunt suficient cunoscute. Expunerea sexuală, prin contact sau parenterală sunt căi posibile de transmitere.

Prevenirea bolii. Antiretroviralele folosite în infecția HIV scad incidența leziunilor SK. HH8 este inhibat de ganciclovir și foscarnet.

8.5. Infecția cu papiloma virusuri umane (HPV). Carcinomul de col uterin și alte leziuni cu potențial malign în sfera anogenitală sunt semnificativ asociate cu infecții cu genotipurile oncogene (16,18,31) de HPV.

Profilaxia bolii. Femeile imunosupresate ca și toate pacientele cu citologie anormală a frotiului cervical trebuie urmărite periodic după cum urmează:

- Pacientele cu frotiu Papanicolau (PAP) interpretat ca celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată (ASCUS) vor fi urmărite cel puțin doi ani cu examene PAP la fiecare 4-6 luni până când trei frotiuri consecutive apar normale. Dacă în acest interval se repetă ASCUS pacientei i se recomandă examen colposcopic;
- Pacientele cu ASCUS asociat cu elemente inflamatorii severe vor fi investigate pentru etiologia infecției, tratate specific și reexamine PAP după 2-3 luni ;
- Dacă diagnosticul ASCUS este însoțit de suspiciunea de proces neoplazic, pacienta va fi tratată ca în cazul diagnosticului de

leziune scuamoasă intraepitelială cu risc minor. Mai multe opțiuni de supraveghere se pot aplica pacientelor cu leziuni scuamoase intraepiteliale cu risc minor:

Pe de o parte, repetarea frotiurilor PAP la fiecare 4-6 luni, iar dacă frotiurile indică anomalii persistente se recomandă colposcopie, biopsie țintită, examen histopatologic, examen virusologic cu determinarea prezenței genomului HPV și tipizarea genomului. Pe de altă parte, pentru pacientele care prezintă diagnostic citologic de leziuni scuamoase intraepiteliale cu risc major tratamentul este la fel ca la cele cu diagnosticul de carcinom de col.

Prevenirea recurențelor. Riscul recurențelor leziunilor scuamoase intraepiteliale sau al leziunilor carcinoamatoase este crescut la bolnavele imunosupresate. Aplicarea 5 fluorouracilului (2 g de două ori pe săptămână, intravaginal, timp de 6 luni) poate preveni recurențele. Acest medicament nu se administrează la gravide. Citologia și examenele colposcopice trebuie repetate de două ori pe an, cel puțin.

8.6. Infecția cu virusul hepatitei B (VHB). Prevenirea infecției.

Bolnavii cu hepatită B cronică au un răspuns imun celular diminuat în raport cu multipli epitopi ai AgHBs sau AgHBc. Nici VHB, nici VHC nu par a fi agenți cu potențial citopatic important. În ambele hepatite cronice liza hepatocitară este mai cu seamă datorată mecanismelor imunopatice. Dintre acestea efectul major este datorat activării macrofagelor prin citokine și mai puțin mobilizării limfocitelor CD8 citotoxice. Macrofagele acționează ca efectori citotoxici nespecfici, iar activitatea lor este augmentată de interferonul gama. Aceste constatări susțin oportunitatea imunoterapiei. Vaccinarea repetată (de șase sau mai multe ori) cu vaccinul standard, care conține AgHBs recombinant, a avut rezultatele dezamăgitoare, astfel încât compoziția imunogenului a fost îmbogățită prin adăugarea unor epitopi ai AgHBc. La o proporție semnificativă din bolnavi s-a înregistrat un răspuns proliferativ specific al limfocitelor citotoxice, cu scăderea corespunzătoare a replicării ADN viral. Scăderea încărcării virale pare a fi un element determinant în

promovarea răspunsului imun celular specific. Aceste date sugerează necesitatea administrării antiviralelor înainte de începerea imunoterapiei.

Coinfecția VHB-HIV. Experiența terapeutică în infecția dublă VHB-HIV este limitată, dar este clar că terapia secvențială nu este o opțiune potrivită. Antiretroviralele - în special inhibitorii nucleozidici ai reverstranscriptazei au acțiune sinergică cu IFN alfa. Este însă nevoie de analogi nucleozidici noi, cu acțiune duală asupra HIV și VHB. Administrarea concomitentă de vidarabină cu interferon alfa în hepatita cronică B nu a adus beneficiile scontate, dimpotrivă, efectele neurotoxice ale vidarabinei au fost exacerbate.

8.7. Infecția cu virusul hepatitei C (VHC). Prevenirea infecției.

Hepatita C este o infecție virală transmisă parenteral sau percutan cu obiecte sau substanțe contaminate cu sângele bolnavilor infectați. Hepatita C se poate transmite prin tatuaj, prin piercing, prin utilizarea în comun a unor obiecte de toaletă (periute de dinți, instrumente de manichiură, de ras sau alte obiecte de uz personal). Bolnavii trebuie să-și îngrijească atent rănila deschise. VHC nu se transmite prin tuse, strănut, alimente și apă. Transmiterea pe cale sexuală sau de la mamă la făt este extrem de rară.

Hepatita C este o afecțiune severă, dar nu la toate persoanele infectate. În cazul pacienților imunosupresați, însă, hepatita C poate fi privită ca o infecție oportunistă majoră. Mulți subiecți pot dezvolta ciroză și insuficiență hepatică, alții însă rămân asimptomatici. Pacienții al căror diagnostic de infecție VHC s-a pus numai prin teste serologice trebuie confirmați privind replicarea virală activă prin evidențierea ARN VHC. Această ultimă investigație permite urmărirea eficienței tratamentului, aprecierea șansei de reușită, confirmarea vindecării.

Determinarea nivelului transaminazelor la bolnavii infectați VHC este frecvent efectuată. Uneori, nivele crescute ale acestor enzime nu traduc numai activitatea VHC, ci expunerea bolnavului la alte infecții concomitente sau efectul unor medicamente.

Un alt aspect demn de menționat îl reprezintă tratamentul bolnavilor cu infecții mixte: hepatită B împreună cu hepatită C, G sau cu virusul TT (parvovirus hepatotrop transmis prin transfuzii). Interesant de semnalat este că infecțiile duble B și C determină interferență reciprocă scăzând încărcarea virală pentru fiecare din cele două virusuri. Într-un studiu german recent, 85% din bolnavii anti VHC pozitivi au ARN VHC prezent, în timp ce bolnavii anti VHC și AgHBs pozitivi au ARN VHC prezent numai în 44% din cazuri. O interferență și mai pronunțată se înregistrează la cei care sunt coinfectați și cu VHD.

Coinfecția HIV- VHC. Studii realizate pe cohorte largi de pacienți hemofilici, urmăriți timp de 20 de ani au aratat ca incidența bolii hepatice în stadiu terminal este mult crescută la cei cu coinfecție HIV-VHC - atingând un nivel de 13,5%, comparativ cu doar 6,5% la cei infectați numai cu VHC. De asemenea, s-a raportat un nivel ARN VHC mult crescut la pacienții cu infecție HIV, direct proporțional cu nivelul ARN HIV și invers corelat cu numărul de limfocite CD4 pozitive. Atât nivelul ARN VHC, cât și nivelul ARN HIV au fost independent asociate cu progresia infecției HIV către SIDA. De aceea, recomandările pentru infecția dublă VHC-HIV includ triajul tuturor pacienților HIV pozitivi pentru anticorpi anti VHC, limitarea consumului de alcool, vaccinarea anti VHA și monitorizarea enzimelor hepatice, mai ales la pacienții aflați sub tratament HAART. În ciuda temerilor datorate posibilei activări a hepatitei în urma restaurării imune HAART induse și a toxicității cumulative, s-a constatat că terapia cu inhibitori de protează (IP) poate fi benefică pentru infecția VHC. Într-un studiu întreprins în Franța, rata progresiei către fibroză a fost mult diminuată la pacienții tratați cu IP. Tratamentul infecției VHC la pacienții HIV pozitivi trebuie luat în considerare la cei cu fibroză hepatică avansată, cu capacitate imunologică intactă, și la cei aflați sub terapie HAART, pentru a limita hepatotoxicitatea asociată. Tratamentul combinat interferon (IFN) cu ribavirină a generat un răspuns virusologic susținut în 37% din cazuri, comparativ cu 7% la cei cu monoterapie cu IFN. Nu au fost raportate

creșteri ale ARN HIV, nici chiar la pacienții care au primit ribavirină concomitent cu analogi de timidină (AZT, d4T), în ciuda reducerii ratei de fosforilare a timidinei și a depleției poolului intracelular de GTP induse de ribavirină.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Christophers J., Clayton J., Craske J., et al.: Survey of resistance of herpes simplex virus to acyclovir in northwest England. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:868-72.
2. Daar ES, Lynn H, Donfield S, et al.: The relationship between hepatitis C virus and HIV infection in hemophiliacs. Program and abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 30-February 2, 2000; San Francisco, Calif. Abstract 280.
3. Hoglund M, Ljungman P, Weller S. Comparable aciclovir exposures produced by oral valaciclovir and intravenous aciclovir in immunocompromised cancer patients. *J Antimicrob Chemother*, 2001, 47, 855-61.
4. Levin MJ, Weinberg A., Leary JJ., et al.: Development of acyclovir-resistant herpes simplex virus early during the treatment of herpes neonatorum. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1094-7.
5. Matthews G., Cane P., Ratcliffe D., Gazzard B., Nelson M., Pillay D.: Failure of sequential nucleoside analog therapy for HBV in HIV-1/HBV coinfecting individuals. Program and abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 30-February 2, 2000; San Francisco, Calif. Abstract 286.
6. Oram RJ, Marcellino D, Strauss D, et al. Characterization of an acyclovir-resistant herpes simplex virus type 2 strain isolated from a premature neonate. *J Infect Dis* 2000; 181: 1458-61.

Profilaxia si tratamentul infectiilor virale la imunosupresati

7. Seddigh-Tonekaboni S., Lim WL., Young B. et al.: Hepatitis B surface antigen variants in vaccinees, blood donors and an interferon-treated patient. J Viral Hepat, 2001, 8, 154-8.
8. Sulkowski M. The treatment of chronic HCV infection in HIV-infected persons. Program and abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 30-February 2, 2000; San Francisco, Calif. Abstract S11.
9. Sulkowski MS., Thomas DL., Chaisson RE., Moore RD.: Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. JAMA 2000;283:74-80.
10. Weisz K., Goldman D., Talal A., Malicdem M., Dieterich D.: Interferon (IFN) and ribavirin (RBV) therapy for hepatitis C (HCV) in HIV coinfectd patients. 12-month follow-up. Program and abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 30-February 2, 2000; San Francisco, Calif. Abstract 283.
11. Yeo W., Chan PK., Zhong S., et al.: Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. J Med Virol, 2000, 62, 299-307

Capitolul 9

DEZVOLTAREA TULPINILOR VIRALE REZISTENTE LA NOILE ANTIVIRALE

În anii din urmă, chiar ignorând progresele remarcabile în terapia infecției HIV, au apărut numeroase antivirale noi cum ar fi famciclovirul și cidofovirul pentru alfa herpesvirusuri, lamivudina și adefovirul în tratamentul hepatitei B, etc. Din nefericire, mutantele rezistente nu au întârziat să fie selectate, semnalând noi mecanisme prin care virusurile pot eluda antiviralele. Mecanismele rezistenței la antiretrovirale și metodele de detecție a tulpinilor HIV rezistente au fost prezentate pe larg în capitolul 6.

9.1. Mutante ale virusului hepatitic B (VHB) rezistente la lamivudină. Lamivudina (3TC sau epivir) este activă atât în infecția HIV cât și în infecția cu virusul hepatitei B. Pentru a fi activă, lamivudina trebuie să fie transformată în derivatul trifosfat de enzime celulare. Lamivudina inhibă polimeraza ADN a virusului hepatitei B în aceeași măsură în care blochează reverstranscriptaza HIV. Este cunoscută rapiditatea cu care apar mutante HIV de 1000 ori mai rezistente la 3TC în urma unei singure substituții nucleotidice în gena virală pol. S-a sperat că datorită ratei mai mici de substituții în genomul ADN/VHB, în tratamentul hepatitei B cronice mutantele rezistente la 3TC vor apărea mai greu. În realitate au fost izolate astfel de mutante generate de substituții Met 550/Val-Ile, substituții care afectează un domeniu înalt conservat și esențial pentru situl activ al polimerazei: YMDD (Tirozină-Metionină-Asparagină-Asparagină). Competența replicativă a tulpinilor

HBV mutante este relativ compromisă (1% din cea a tulpinilor sălbatice), însă rezistența la 3TC crește de peste 50 ori.

Alături de această mutație au fost detectate substituții "accesorii" care nu influențează rezistența, restaurând în schimb competența replicativă a mutantelor Met 550/Val-Ile. În plus, a fost identificată o mutație punctiformă - Leu 526/Met, apărută la un bolnav cu transplant hepatic și infecție VHB, mutație responsabilă de rezistența încrucișată la mai multe antivirale: famciclovir, ganciclovir, foscarnet.

Trebuie subliniat că, spre deosebire de efectul asupra HIV, mutațiile produse de lamivudină în infecția VHB afectează și antigenul de suprafață, AgHBs, implicat în inducția răspunsului imun protector. Administrarea lamivudinei în hepatita B trebuie încă atent evaluată, luând în considerație și acest efect al generării unor mutante rezistente la imunitatea indusă de vaccin.

O clasă nouă de antivirale active în infecțiile HIV și VHB este reprezentată de derivații fosfonați ai nucleozidelor aciclice: **adefovir** și **9-(2-Phosphonyl-methoxietil-adenină)** - PMPA sau **apropovir**. Ambele medicamente au fost sintetizate pentru a eluda prima etapă de fosforilare necesară activării analogilor nucleozidici inhibitori ai reverstranscriptazei HIV (AZT, ddI, ddC, d4T). Adefovirusul (care este activ și pe VHB și pe herpesvirusuri) este direct convertit în forma activă bifosfatată PMEApp de enzime celulare (AMP kinaza). Deși nu sunt încă incluse în farmacopeea americană, aceste medicamente noi s-au dovedit active și lipsite de efecte adverse la animal.

9.2. Antiherpetice vechi și noi și mutantele rezistente. Antiherpeticele majore: aciclovirul și derivații recenți, famciclovir și valaciclovir, pot selecta tulpini virale rezistente pe trei căi:

- deleția parțială sau totală a timidinkinazei virale (TK),
- alterarea calitativă a specificității de substrat a TK,
- alterarea ADN polimerazei virale.

Principalul mecanism de rezistență la aciclovir implică absența sau concentrația scăzută a timidin kinazei virale în celulele infectate ceea ce conduce la absența formei active, trifosforilate a medicamentului. Virusurile herpes simplex-HSV1 și HSV2 au dezvoltat astfel de mecanisme de rezistență. Rezistența virusului varicelo-zosterian (VZ) la aciclovir pare să rezulte din sinteza unei timidin kinaze virale sau a unei ADN polimeraze cu specificitate de substrat alterată. Relativa rezistență a EBV și CMV la aciclovir este urmarea incapacității acestor virusuri de a sintetiza timidin kinaza virală. În plus, timidin-kinaza celulară produce doar concentrații extrem de scăzute ale formei active a medicamentului, incapabile să inhibe eficient ADN polimeraza EBV sau CMV. Totuși, prezența timidin kinazei virale nu este singurul determinant al susceptibilității la aciclovir. Celulele infectate cu virus vaccinia produc timidin kinaza virală, dar enzima nu fosforilează aciclovirul și, prin urmare, medicamentul nu este activ pe poxvirusuri. Un alt mecanism propus pentru rezistența herpesvirusurilor la aciclovir este producția unei ADN polimeraze modificate, capabile să sintetizeze ADN viral chiar în prezența aciclovirului trifosfatat. Dezvoltarea sau selecția unei mutante virale cu susceptibilitate scăzută la aciclovir pare să fie favorizată de tratamente repetate, sistemice cu aciclovir - fapt semnalat in vivo la pacienții imunosupresați cu infecții herpetice recurente, diseminate. Este interesant de amintit că deși absența timidin kinazei virale este mecanismul cel mai frecvent implicat în rezistența la aciclovir, unele studii in vitro au arătat scăderea virulenței tulpinilor virale cu gena pentru timidinkinaza deletată.

Alterarea ADN polimerazei este implicată și în rezistența la ganciclovir. Toate aceste antiherpetice sunt prodroguri care trebuie trifosfătate înainte de-a se transforma în compuși activi. Mecanismele implicate în rezistență rezidă în:

- scăderea ratei de fosforilare și, deci, scăderea concentrației formei active trifosforilate;
- absența timidin-kinazei virale (la HSV și VZV);

- alterări în specificitatea enzimei față de substrat;
- mutații sau deleții în gena UL 97 a CMV.

Noul antiherpetic cidofovir conține un grup fosfonat și este dependent numai de enzime celulare pentru a fi convertit în substanța activă: CDVpp. Cidofovirul este o alternativă promițătoare pentru inhibiția mutantelor herpetice cu TK alterată. Într-un fel se aseamănă foscarnetului, fiind însă mai activ și mai puțin toxic.

9.3. Mutante multirezistente ale virusului citomegalic (CMV).

Cele trei medicamente active în infecția CMV sunt ganciclovirul (GC), foscarnetul (PFA) și cidofovirul (CDV). GC este activat de o fosfotransferază virală la derivatul trifosfat, CDV este activat la derivatul difosfat de enzime celulare, iar PFA acționează direct la nivelul polimerazei ADN virale. Utilizarea simultană sau secvențială a celor trei droguri a condus la izolarea unor mutante multirezistente, care au alterat gena ADN polimerazei într-un domeniu foarte conservat, ce codifică aminoacizii 591-607. In vivo, scăderea susceptibilității la GC a fost documentată la pacienți imunosupresați ce primesc tratament prelungit pentru prevenția retinitei CMV. A fost sugerat un mecanism prin care tratamentul repetat cu GC al infecțiilor herpetice recurente favorizează selecția unor mutante virale preexistente, rezistente la medicament. Pacienții cu retinită CMV au tulpini rezistente la ganciclovir datorită unor mutații la nivelul polimerazei, tulpini care par să aibă cross-rezistență și la cidofovir. Tulpinile ganciclovir rezistente, cu mutații la nivelul genei CMV UL 97, rămân sensibile la cidofovir.

Mutante virale multirezistente. Mutantele rezistente la mai multe medicamente apar de regulă după terapie prelungită sau în cazul administrării profilactice la bolnavii cu transplant. Izolarea mutantelor virale rezistente este un fenomen emergent, care a fost remarcat frecvent la bolnavii imunosupresați. Rezistența nu rezultă din acumularea graduală de mutații ci, ca și în cazul HIV, din selecția unor mutante care condiționează rezistența multiplă. Este clar că insuficienta supresie a

replicării virale este cauza esențială a dezvoltării mutantelor multirezistente. Monitorizarea încărcării virale apare ca o necesitate stringentă în folosirea rațională a antiviralelor și în evitarea nedoritei extinderi a rezistenței multiple.

9.4. Interpretarea testelor de rezistență. Spre deosebire de rezultatul antibiogramei, testele de rezistență virală nu dau un răspuns tranșant: da/nu. Mai mult, interpretarea virogramei poate sugera că pacientul este infectat cu o tulpină sensibilă dar acest fapt nu înseamnă totdeauna că bolnavul va și beneficia de tratament (datorită multitudinii de quasispecii coexistente și extensiei fenomenului de rezistență multiplă). De aici interpretarea prudentă a testelor de rezistență și dezvoltarea unor sisteme computerizate de interpretare care să reducă erorile unor opinii subiective. Sistemele expert sunt superioare prin includerea unor baze de date care conțin corelații între clinică și existența unor mutații în genomul viral. Sistemele de căutare sunt concepute astfel încât să poată ‘învăța’ algoritmi noi de interpretare pe măsură ce baza de date se îmbogățește. Două observații recente subliniază complexitatea relației dintre rezistență și evoluția clinică:

- în cazul terapiei multiple, rezistența la un medicament dictează răspunsul clinic chiar dacă celelalte medicamente sunt ‘din laborator’ active;
- invers, rezultatul descurajant al unui test de rezistență poate fi contrazis de lipsa deteriorării imunologice și clinice.

Pentru a ameliora semnificația testelor de rezistență (în special a celor genotipice) este important să obținem probe de plasmă înainte de schimbarea terapiei și să ținem seama de istoricul tratamentelor urmate de pacient.

În ultimul an, grupuri de experți sau companii farmaceutice recomandă reguli de interpretare a rezultatelor însoțite de tabele disponibile gratuit (în primul caz) sau contra-cost (în al doilea caz) pe internet. Principal se folosesc trei tipuri de reguli:

- centrate pe medicamente: rezistența la medicamentul x este rezultatul mutațiilor Y_n
- centrate pe genotip: fiecare mutație contribuie într-o anumită proporție la rezistență
- derivate din informatică: rețele neuronale sau arbori de decizie construiți după normele inteligenței artificiale. Indiferent de sursă, există un consens privind necesitatea a cel puțin patru nivele de evaluare pentru orientarea cât mai precisă a clinicianului: tulpini susceptibile (sălbatică) sau cu nivele joase $\rightarrow$ intermediare $\rightarrow$ înalte de rezistență. Consensul nu privește însă quantificarea distribuției fenotipice în funcție de aceste aprecieri. Cei mai mulți folosesc drept unitate de măsură media concentrației inhibitorii 50% (IC50) pentru fiecare medicament și de câte ori acest IC50 crește pentru o anumită tulpină. De exemplu, creșteri de 4 ori înseamnă rezistență joasă, de 10-20 ori $\rightarrow$ intermediară, $>20 \rightarrow$ înaltă.

O listă a cuplurilor mutații versus scor IC50 poate fi găsită la <http://hiv-4.stanford.edu/cgi.test>

Cel puțin trei factori limitează utilitatea testelor de rezistență în stadiul actual al cunoștințelor:

- populația quasispeciilor HIV care infectează un subiect cuprinde numeroase variante din care cele minore nu sunt detectate de laborator,
- extinderea rezistenței încrucișate nu este studiată în egală măsură pentru medicamentele vechi și noi,
- variabilitatea genetică între subtipurile HIV nu a fost considerată iar toate referințele se raportează la subtipul nordamerican B.

Opțiunea clinicianului în acest peisaj complicat este dificilă. Între conduita subiectivă 'arta de a prescrie' și cea rațională, bazată pe studiul recomandărilor experte, cea din urmă presupune efort dar și rezultate superioare.

9.5. Obținerea supermedicamentelor antivirale.

Supermedicamentele (SM) antivirale (antiinfecțioase) sunt substanțe care nu permit dezvoltarea germenilor rezistenți sau împotriva cărora mutantele virale rezistente au o probabilitate mică de selecție. Aceste substanțe au toate premisele de-a deveni cele mai căutate medicamente din clasa respectivă și de-a acoperi mai mult de jumătate din cererea pieței. Obținerea SM reprezintă o provocare atât pentru campaniile farmaceutice, care ajung într-o poziție competitiv avantajoasă, cât și pentru clinicieni care pot apela la o medicație de salvare în cazul lipsei de răspuns la o anumită schemă terapeutică. În prezent nu există metode de predicție a ratei de răspuns la un nou medicament antiviral în afara trialului clinic. Totuși, cunoștințele noi asupra structurilor țintă ale medicamentelor pot aduce criterii de selecție compatibile și cu dezideratul eludării rezistenței. O disciplină nouă este pe cale de-a se constitui – **farmacogenomica structurală** – care adună cunoștințele referitoare la repertoriul și distribuția structurilor țintă în populație pe care le confruntă cu posibilele variante chimice ale medicamentelor potențiale.

Farmacogenomica structurală poate răspunde la următoarele întrebări:

- Care sunt domeniile țintei terapeutice în care nu survin mutații ?
- Care sunt structurile comune mai multor variante virale izolate de la majoritatea pacienților tratați ?
- Cum leagă moleculele medicamentului candidat porțiunile conservate ale țintelor terapeutice ?
- Aceste porțiuni conservate sunt identice în diferite areale geografice și în diferite intervale de timp ?
- Există diferențe în porțiunile conservate la izolatele virale în funcție de vârsta sau sexul pacienților de la care au fost izolate ?
- Care sunt mutațiile cu potențial de-a induce rezistență ?

- Ce modificări chimice pot fi făcute medicamentului pentru a-i crește activitatea sau pentru a minimiza riscul apariției mutantelor rezistente?

În funcție de rezultatele acestor investigații se pot trage concluzii privind șansele unui medicament de-a avansa în fazele trialurilor clinice și se pot face predicții privind proporția pacienților naivi sau deja tratați de-a răspunde la administrarea noului medicament.

Mai multe companii asociate designului noilor medicamente au construit bănci de date care pentru reverstrascriptaza sau proteaza izolatelor HIV adună secvențe de la zeci de mii de pacienți. Aceste bănci de date sunt studiate în raport cu întrebările enunțate mai sus furnizând răspunsuri cantitative. Pentru izolatele HIV din intervalul 1988 – 2000 (51 luni) s-a notat scăderea graduală a rezistenței la NRTI, la PI și la combinațiile lor după ce vârful procentual al rezistenței fusese înregistrat în 1999. Dimpotrivă, nivelul rezistenței la NNRTI a rămas în platou, la 40% în tot intervalul. Aceste constatări pot fi detaliate la nivel regional sau pe grupe de pacienți.

Data fiind bogăția de informații din baza de date (peste 50.000 secvențe) se pot trage concluzii interesante privind frecvența mutațiilor la anumite poziții ale aminoacizilor din secvența reverstrascriptazei sau proteazei HIV. Mai mult, suprapunând aceste rezultate peste modelele structurale tridimensionale ale celor două enzime se definesc areale sau insule conservate cu frecvența mutațiilor sub 1%. Concluzia este că anumite poziții rămân neschimbate chiar sub presiunea selectivă a unor combinații medicamentoase. Probabil că schimbarea aminoacizilor din aceste poziții ar compromite capacitatea replicativă a variantelor virale. În curs sunt evaluări în funcție de momentul introducerii în clinică a unui medicament nou pentru a se stabili felul în care “peisajul” variantelor izolate s-a modificat.

Această strategie a cercetării nu este proprie studiului antiretroviralelor, ci se aplică în toate domeniile în care se urmărește optimizarea legăturilor dintre structuri chimice și efectele biologice.

Totuși, rezultatele analizei comparative a mai multor structuri ale proteazei HIV de la diferite izolate explică de ce rezistența la inhibitorii de proteaze reprezintă o problemă atât de frecventă. Mulți aminoacizi care alcătuiesc molecula proteazei HIV au o rată de mutații care depășește 10-30%. În anumite poziții, apariția mutațiilor determină modificări adiacente care alterează radical nivelul spațial de libertate care să permită legarea inhibitorilor. De obicei, o singură mutație afectează mai mult sau mai puțin structura, eventual funcția, enzimei virale însă ea introduce o presiune selectivă pentru următoarele mutații care pot reface sau, dimpotrivă, anihila și mai mult funcțiile enzimatice. Co-mutațiile survin cu o frecvență statistic bine definită și pot furniza elemente predictive privind abilitatea de cuplare a unor inhibitori și, în consecință, dezvoltarea fenotipului rezistent.

Până în prezent clinicienii se bazau numai pe observațiile clinice privind dezvoltarea rezistenței (care necesitau 6-12 luni) sau pe rezultatele testelor de laborator (4-6 săptămâni). Modelele farmacogenomicii structurale bazate pe analiză computerizată permit predicții înaintea începerii trialurilor clinice și individualizat, de la un pacient la altul. Parametrul considerat de aceste modele este energia relativă de legare inhibitor – polimorfism enzimatic (Virologic Pheno Sense, www.virologic.com)

O altă metodă de evaluare a interacțiunii inhibitor-proteină virală țintă este măsurarea distanței dintre fiecare aminoacid al țintei și inhibitor (din structurile cristalografice în raze x). Astfel se identifică rezidiile de aminoacizi care suferă frecvent mutații și sunt în proximitatea inhibitorului, cele stabile și proxime sau cele distale care suferă sau nu mutații.

Rezultatele acestor studii complexe se traduc în criterii de evaluare a calității noilor medicamente inhibitorii ale proteinelor virale care să le confere statutul de “superdrug”:

- proprietăți sterice de legare care să asigure inactivarea unei proporții mari a izolatelor din bazele de date;

- stabilirea de legături suplimentare (diferite de cele care implică aminoacizii din secvența primară) între lanțurile laterale și inhibitor;
- optimizarea afinității acestor legături prin modificări chimice;
- excluderea unor derivați chimici ai medicamentului inhibitor datorită conflictului steric cu structuri existente sau anticipate (care rezultă în urma mutațiilor frecvente).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Blot N., Schneider P., Young P., et al.: Treatment of an acyclovir and foscarnet-resistant herpes simplex virus infection with cidofovir in a child after an unrelated bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 26, 903-5
2. Bozkaya H., Yurdaydin C., Bozdayi AM., Erkan O., Karayalcin S., Uzunalimoglu O.: Oral ganciclovir for treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection: a pilot study: *Clin Infect Dis* 2002, 15; 35:960-5
3. Chibo D, Mijch A, Doherty R, Birch C. Novel mutations in the thymidine kinase and DNA polymerase genes of acyclovir and foscarnet resistant herpes simplex viruses infecting an immunocompromised patient. *J Clin Virol* 2002; 25:165-70
4. Cho SW., Hahm K-B., Kim JH.: Reversion from precore/core promoter mutants to wild-type hepatitis B virus during the course of lamivudine therapy. *Hepatology* 2000; 32:1163- 1169
5. Christophers J., Clayton J., Craske J., et al.: Survey of resistance of herpes simplex virus to acyclovir in northwest England. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:868-72.
6. Levin MJ., Weinberg A., Leary JJ., et al.: Development of acyclovir-resistant herpes simplex virus early during the treatment of herpes neonatorum. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:1094-7.
7. Liaw YF., Chien RN., Yeh CT., et al.: Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology* 1999;30: 567-572

8. Liaw YF. Impact of YMDD mutations during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Chem Chemother* 2000; 12(Suppl):67-71
9. Lau DTY., Khokhar F., Doo E., et al.: Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology* 2000;32: 828-834
10. Liu CJ., Chen PJ., Lai MY., et al.: Hepatitis B virus variants in patients receiving lamivudine treatment with breakthrough hepatitis evaluated by serial viral loads and full-length viral sequences. *Hepatology* 2001; 34:583-589
11. Martinez CM., Luks-Golger DB.: Cidofovir use in acyclovir-resistant herpes infection. *Ann Pharmacother* , 1997, 31, 1519-21
12. Oram RJ., Marcellino D., Strauss D., et al.: Characterization of an acyclovir-resistant herpes simplex virus type 2 strain isolated from a premature neonate. *J Infect Dis* 2000; 181: 1458-61.

Capitolul 10

REAȚIILE ADVERSE ȘI INTERACȚIUNILE MEDICAMENTOASE

10.1. Reacții adverse ale medicamentelor antivirale.

Clasificare. Reacțiile adverse se definesc ca evenimente neplăcute sau injurii, rezultate din administrarea unor medicamente, evenimente care anticipează pericolul repetării în cazul administrării ulterioare. Medicii și pacienții trebuie avertizați asupra acestor eventualități, pentru a putea modifica doza sau chiar pentru a întrerupe tratamentul. De asemenea, trebuie formulate instrucțiuni specifice pentru monitorizarea efectelor adverse. OMS agreează următoarea terminologie pentru clasificarea reacțiilor adverse (RA):

- *RA proporționale cu doza (augmentate)*
- *RA nelegate de doză (bizare)*
- *RA legate de doze și intervalele de administrare (cronice)*
- *RA legate de timp (întârziate)*
- *RA la întreruperea tratamentului*
- *Absența răspunsului la tratament*

În practică se utilizează și alți termeni care semnalează RA:

- *RA surprinzătoare* – injurii ce depășesc severitatea RA cunoscute pentru medicamentul respectiv sau care nu sunt menționate de producător;
- *RA severe* – injurii care reclamă spitalizarea sau prelungirea duratei de spitalizare și care afectează bolnavul persistent și semnificativ;

- **RA letale sau potențial letale** (cele care sunt rezolvate în urma reanimării);
- **RA semnal** – informații repetate asupra unor modificări clinice necunoscute anterior ca fiind provocate de medicamentul respectiv.

Raportul de cauzalitate între medicament și RA poate avea un grad mai mic sau mai mare de certitudine. În acest sens se descriu:

- **RA sigure** - de obicei obiectivate printr-un test de laborator, și care dispar la întreruperea tratamentului;
- **RA probabile** – similare celor de mai sus, dar cu posibilitatea apariției după administrarea simultană a altor medicamente sau ca rezultat al simptomelor bolii de fond;
- **RA posibile** – similare celor probabile dar care pot fi explicate și de simptomele bolii sau de administrarea altor medicamente;
- **RA improbabile** – evenimente clinice, inclusiv probe de laborator modificate, cu relație temporală cu administrarea unor medicamente, dar pentru care proprietățile acestora din urmă fac improbabilă implicarea lor;
- **RA neclasificate** - situații de genul celor improbabile care necesită date suplimentare pentru a fi examinate.

Metodele de supraveghere a apariției reacțiilor adverse sunt numeroase și cu grade diferite de acuratețe. Cele mai simple sunt bazate pe înregistrarea unor rapoarte ocazionale. Mai costisitoare sunt monitorizările organizate de producătorii de medicamente. Rezultate care pot fi obiectiv validate se obțin în urma unor studii caz-control, a meta-analizelor studiilor caz-control sau a unor statistici la nivel populațional.

Necesitatea ameliorării metodologiei de farmacovigilență este subliniată de toate grupele interesate: pacienți, medici, farmaciști și producători de medicamente. Problematika trebuie extinsă și la relațiile alimente – medicament sau medicament – preparate neconvenționale

(ceaiuri, tincturi). Facilitățile moderne de comunicare vor ameliora monitorizarea RA.

Aprecierea cantitativă a diferitelor tipuri de risc asociate reacțiilor adverse se face în termeni epidemiologici. *Riscul relativ (odds ratio)* se referă la raportul dintre apariția unei RA la grupul tratat în comparație cu bolnavii suferinzi de aceeași boală, care nu au primit respectivul medicament. Iată câteva exemple privind medicamente uzuale:

- Riscul relativ al apariției sângerărilor gastro-intestinale la pacienții care iau zilnic aspirină pentru prevenirea accidentelor tromboembolice este 3,1 pentru doza de 250 mg/zi și de 27 pentru doze de peste 1950 mg/zi.
- Riscul relativ al accidentelor tromboembolice la femeile cu vârste de 40-44 de ani, care iau anticoncepționale este de 185 cazuri per an la 100.000 subiecți. Riscul este de numai 7 cazuri per an la femeile sub 40 de ani.

În concluzie, aplicarea principiilor epidemiologice în monitorizarea RA este complicată de alți parametrii concomitenți. Medicul trebuie să considere pacientul individual și trebuie să ia decizii specifice.

10.2. Interacțiuni medicamentoase.

Definiție. Interacțiunile medicamentoase pot fi farmacocinetice sau farmacodinamice. Primele implică modificarea concentrației drogurilor prin:

- alterări metabolice mediate de citocromul P450 ;
- modificarea pH-ului gastric și a absorbției intestinale;
- inhibiția excreției renale;
- dislocarea medicamentelor din complexe cu proteinele plasmatiche.

Interacțiunile care se produc fără modificarea concentrației tisulare a medicamentelor sunt numite farmacodinamice. Acestea pot fi de tip *sinergic sau aditiv*, - de exemplu, supresia măduvei hematogene

este exacerbată la bolnavii care primesc simultan ganciclovir și zidovudină, sau de tip *antagonic*, cum apar in vitro în cazul administrării unor doze mari de indinavir și saquinavir.

Căile de eliminare ale medicamentelor antivirale. Cunoașterea căilor de eliminare explică o parte din interacțiunile între medicamente precum și unele efecte adverse. Antiviralele, la fel ca alte clase de medicamente, pot fi eliminate prin trei căi:

- **renală**, pentru medicamentele nemetabolizate (ganciclovir, foscarnet);
- **hepatică**, pentru medicamentele detoxificate;
- **intestinală**, pentru o parte din medicamentele administrate oral.

Eliminarea renală este proporțională cu clearance-ul la creatinină, iar evaluarea funcției renale este indispensabilă pentru stabilirea dozei unor medicamente ca foscarnetul sau ganciclovirul la care indexul terapeutic este mic, iar doza toxică poate fi ușor atinsă. Unele medicamente interferează cu eliminarea renală fie blocând excreția (probenecid), fie accelerând sau inducând clearance-ul.

Eliminarea hepatică este însoțită de biotransformarea medicamentelor care devin fie mult mai solubile în apă, fie solubile în grăsimi, ceea ce facilitează eliminarea renală, respectiv biliară sau intestinală. Sunt două căi biochimice de detoxifiere: oxidarea și glicuronoconjugarea.

Enzimele din grupul citocromului 450 - CYP 450 – oxidează sau reduc medicamentele prin reacții numite de fază I. Există peste 25 de isoforme, enzime microsomale CYP 450, etichetate după numele familiei (de la I la IV) și după numele subfamiliei (majuscule de la A la D). Numele CYP 450 este un artefact care indică absorbția ultravioletelor la lungimea de 450 nm în prezența monoxidului de carbon. Cea mai importantă enzimă implicată în detoxifierea antiretroviralilor la om este CYP 3A IV.

Inhibitorii CYP 450 sunt întotdeauna competitivi și reversibili. Aceasta înseamnă că eliminarea inhibitorului readuce metabolismul

medicamentului la normal. Toți inhibitorii de proteaze virale sunt și inhibitori CYP 3A IV.

Inductorii CYP 3A IV acționează direct la nivelul promoterilor genelor care asigură sinteza enzimelor. Inductorii promovează transcrierea (creșterea nivelului ARNm) și traducerea (cantitatea de enzimă sintetizată). Mai multă enzimă înseamnă clearance mai rapid. Inductori puternici sunt ritonavirul, efavirnezul etc. Efectul acestora persistă câteva zile după întreruperea administrării lor. Multe medicamente administrate oral trec din intestin, via circulația portală, în ficat unde sunt metabolizate total (ex. Saquinavir). Enzimele de conjugare adăunează la molecula substanței medicamentoase alți radicali care permit creșterea solubilității și eliminarea renală (ex. glicuronoconjugarea zidovudinei sau acetilarea izoniazidei).

Următoarele clase de medicamente trebuie prescrise extrem de atent:

Clasa de medicamente	Reprezentanți
Inhibitorii P450	inhibitorii de proteaze antivirale; inhibitorii nonnucleozidici ai reverstrascriptazei; antibioticele macrolide; antifungicele azolice; antagoniștii H ₂
Inductorii P450	antibioticele – rifampicina; inhibitorii de proteaze HIV; inhibitorii nonnucleozidici ai reverstrascriptazei; anticonvulsivantele
Medicamente metabolizabile cu index terapeutic mic	antihistaminicele nesedative; analgezicele opiacee; antiaritmicele; benzodiazepinele retard; ergotaminele; anticoagulatele cumarinice; anticoncepționalele orale
Medicamente nemetabolizabile excretate renal cu index terapeutic mic	ganciclovir foscarnet aminoglicozidele
Medicamente cu recomandări exprese pentru adsorbție	ketoconazol (nizoral) didanozin (videx) fluoroquinolonele

Eliminarea intestinală. Celulele intestinului conțin CYP450 și contribuie, uneori esențial, la metabolizarea unor droguri (ex. Tranchilizantele). Enterocitele conțin și molecule cu rol transportor transmembranal (ex. P-glicoproteina – produsă de o genă - MDR1 – asociată cu rezistența la chimioterapia cancerului). Această moleculă este o pompă de export extracelular care elimină unele medicamente în lumenul intestinal contribuind la scăderea biodisponibilității lor (vezi și capitolul 6).

Alte căi de eliminare au fost descrise pentru medicamente cu moleculă mare (heparina, amphotericina B) endocitate de fagocite și eliminate prin clearance reticulo-endotelial. În fine, droguri administrate prin inhalatie (zanamivir) se elimină în parte prin aerul expirat, iar doza trebuie corelată cu capacitatea ventilatorie.

Aceste elemente teoretice impun o suită de atitudini clinice importante:

- identificarea tuturor medicamentelor administrate pacientului;
- identificarea modului de administrare în relație cu alimentele;
- identificarea unor obiceiuri dietetice particulare;
- percepția pacientului asupra efectelor adverse și complianța pacientului.

Tipuri de interacțiuni medicamentoase. Multe medicamente antivirale sunt aditive în privința efectelor adverse, mai ales dacă luăm în discuție și antiretroviralele. Iată o listă propusă de Flexner și Piscitelli (www.medscape.com):

Efectul advers	Combinatia
Pancreatită	didanozina (VIDEX) cu stavudină (ZERIT) sau zalcitabină (HIVID)
Insuficiență renală	adefovir cu cidofovir (VISTIDE) sau cu foscarnet (FOSCAVIR) sau cu aminoglicozide
Neuropatie periferică	stavudina (ZERIT) cu didanozina (VIDEX) sau cu zalcitabina (HIVID)
Rash	efavirnez (SUSTIVA) cu nevirapine (VIRAIMUNE) sau cu delavirdina (RESCRIPTOR) sau abacavir (ZIAGEN) sau amprenavir (AGENERASE)
Supresia hematogenezei:	zidovudină (RETROVIR) sau ganciclovir (CYTOVENE) sau interferon α

Multe medicamente socotite anodine pot interacționa cu antiviralele: analgezicele, antiacidele, vitaminele etc. De asemenea, medicația alternativă (ceaiuri, tincturi, decocturi) și produsele excitante (alcoolul, tutunul, drogurile ilicite) pot provoca interacțiuni și efecte adverse. Informațiile privind aderența bolnavului la tratamentul prescris (compliance) pot fi aflate numai cu multă diplomatie. De exemplu, nu se întreabă: *“Ați luat toate dozele prescrise?”* ci *“ Mulți bolnavi se plâng de dificultăți care nu existau înainte de tratament; dumneavoastră ați avut astfel de probleme?”*. Apoi există o mulțime de metode ajutătoare (calendare, ceasuri, cutii speciale de medicamente), unele propuse chiar de bolnavi, care pot ameliora respectarea dozelor și a intervalului corect între ele. Explicarea efectelor adverse posibile este un element important pentru că ajută atât medicul în luarea timpurie a unor măsuri de corecție a dozajului cât și pacientul, care va fi mai puțin speriat de eventualele evenimente neplăcute.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Andrade A., Flexner C.: Drug transporter, drug concentrations, and drug interactions. Hopkins HIV Rep. 2001;13:12-3.
2. Bates DW., Cullen DJ., Laird N., et al.: Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implications for prevention: ADE Prevention Study Group., JAMA, 1995;274:29-34.
3. Bordet R., Gautier S., Le Louet H., et al.: Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients. Eur J Clin Pharmacol. 2001;56:935-941.
4. Condra JH., Christos J., Petropoulos J., et al.: Drug resistance and predicted virologic responses to human immunodeficiency virus. J Infect Dis. 2000;182:758-765.
5. Cullen DJ., Bates DW., Leape LL.: Prevention of adverse drug events: a decade of progress in patient safety. J Clin Anesth 2000, 12, 600-14
6. du Souich P.: In human therapy, is the drug-drug interaction or the adverse drug reaction the issue? Can J Clin Pharmacol. 2001; 8: 153-161.

7. Edwards IR., Aronson JK.: Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000, 356,1255-9.
8. Flexner C., Piscitelli SC.: Managing drug-drug interactions in HIV disease. *Medscape HIV/AIDS Clinical Management Series*, 2000.
9. Gandhi TK., Seger DL., Bates DW.: Identifying drug safety issues: from research to practice. *Int J Qual Health Care*. 2000 ;12:69-76.
10. Ginsburg GS., McCarthy JJ.: Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care. *Trends Biotechnol*. 2001;19:491-496.
11. Ingelman-Sundberg M.: Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med*. 2001;250:186-200.
12. Leape LL., Bates DW., Cullen DJ., et al.: Systems analysis of adverse drug events, *JAMA* 1995; 274: 35-43
13. Linder MW., Valdes R Jr.: Genetic mechanisms for variability in drug response and toxicity. *J Anal Toxicol*. 2001; 25:405-413.
14. Meyer UA.: Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* , 2000, 356,1667-71
15. Phillips KA., Veenstra DL., Oren E., Lee JK., Sadee W.: Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA*. 2001; 286: 2270-2279.
16. Steimer W., Potter JM.: Pharmacogenetic screening and therapeutic drugs. *Clin Chim Acta*. 2002;315:137-155. Roses AD. Pharmacogenetics. *Hum Mol Genet*. 2001;10:2261-2267.
17. Suh DC., Woodall BS., Shin SK., et al.: Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Ann Pharmacother*. 2000; 34: 1373-1379.
18. Szklarz GD., Paulsen MD.: Molecular modeling of cytochrome P4501A1: enzyme-substrate interactions and substrate binding affinities, *J Biomol Struct Dyn* 2002, 20, 155-62.

MECANISME ȘI ȚINTE NOI PENTRU INHIBAREA REPLICĂRII VIRALE

Cunoștințele detaliate asupra ciclului replicativ viral au semnalat noi posibile ținte pentru compușii antivirali ca și realizarea unor combinații sinergice. Studiile recente vizând îmbogățirea arsenalului terapeutic antiviral pot fi împărțite în două categorii:

- descoperirea unor medicamente virus specifice cu toxicitate redusă și
- descoperirea unor compuși antivirali cu spectru larg, cu probabilitate redusă de-a induce mutante rezistente, însă cu toxicitate mai mare.

Progresele semnificative în domeniu vor fi sistematizate în raport cu fazele ciclului replicativ care sunt interferate de diferiți compuși.

Alt aspect promițător relevat consecutiv progreselor în descifrarea genomului uman și implementării de noi metode de studiu (în special microarray technology) este semnalarea unor gene celulare care condiționează eficiența replicării virale. Modificarea terapeutică a expresiei acestora cu medicamente probate în alte specialități a condus la semnalarea rolului antiviral al unor clase de substanțe binecunoscute: de la corticoizi la inhibitorii de Cox-2 sau Cox-3.

11.1. Inhibitori ai adsorbției virale. Compușii polianionici interacționează cu aminoacizii încărcăți pozitiv (arginină, lizină) din structura proiecțiilor anvelopei virale și pot bloca adsorbția în mod nespecific. De la polisulfăți la albumina încărcată negativ, de la polinucleotide (ex. Zintevir) la polivinilsulfonați, au fost sintetizați mai mulți farmacofori care au spectru larg în blocarea adsorbției

virusurilor anvelopate. Astfel de substanțe sunt încorporate în preparate topice care se folosesc în profilaxia virozelor sexual transmise. Nonoxinol 9, un spermicid administrat intravaginal, a fost intens studiat privind rolul său în prevenirea infecției HIV, gonoreei, infecțiilor cu chlamidii, trichomoniazeei, infecțiilor cervicale, vaginozei bacteriene, candidiazei. Până în prezent, nu există dovezi privind reducerea statistic semnificativă a riscului de infecție cu HIV și cu alți agenți cu transmitere sexuală în urma protecției cu nonoxinol 9.

11.2. Inhibitori ai fuziunii. O nouă clasă de medicamente antivirale a fost introdusă în clinică în 2003. Este vorba de inhibitorii fuziunii virus-celulă țintă, un mecanism de internalizare utilizat cu predilecție de virusurile anvelopate. Primul compus din această clasă de medicamente a fost aprobat de FDA și EMEA în martie 2003. Este vorba de **enfuvirtide** (cunoscut și ca T20), un peptid sintetic de 36 de aminoacizi, activ în infecția cu HIV. Enfuvirtide se leagă de o regiune a glicoproteinei transmembranare a HIV - gp41, implicată în fuziunea anvelopei virale cu celula țintă. Interacția glicoproteinei virale superficiale - gp120- inițial cu receptorul CD4, și apoi cu coreceptori specifici, determină modificări conformaționale ale proiecțiilor anvelopei HIV. În final, gp 41 capătă o configurație în triplu ac de păr care mediază fuziunea. Alterarea acestei structuri cu peptide sintetice – ca enfuvirtide- blochează debutul replicării virale. Medicamentul, dezvoltat de Roche și Trimeris, este comercializat sub denumirea de **FUZEON®**. Acest compus este rezervat pacienților infectați cu tulpini HIV multirezistente la restul claselor de antiretrovirale. Două studii internaționale de fază III se află în desfășurare - TORO-1 în Statele Unite, Canada, Mexic și Brazilia (vezi Lalezari JP et al, NEJM, 2003, on line la www.nejm.org) și TORO- 2 în Europa și Australia (vezi Greenberg ML et al, the 10th Conference on retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003). Studiile au evaluat siguranța și eficacitatea enfuvirtide administrat în combinație cu un regim antiretroviral optimizat, conținând 3-5 antiretrovirale din cele 3 clase existente (NRTI, NNRTI, IP) comparativ cu regimul optimizat singur.

Aproximativ 1 000 de pacienți HIV pozitivi, cu cel puțin 6 luni de tratament anterior, cu tulpini HIV rezistente la medicamentele din cele 3 clase de antiretrovirale existente, și cu încărcare virală de minim 5000 copii ARN HIV/ml plasma au primit o doză de 90 mg enfuvirtide, injectabil subcutan, de 2 ori pe zi, timp de 24 de săptămâni. Rezultatele arată o scădere a încărcării virale de $1,69 \log_{10}$ copii ARN HIV/ml în grupul cu enfuvirtide comparativ cu $0,76 \log_{10}$ copii ARN HIV/ml în grupul control. De asemenea numărul de celule CD4 a crescut în medie cu 76 celule/mm^3 în grupul cu enfuvirtide comparativ cu numai 32 celule/mm^3 în grupul control. Enfuvirtide a determinat relativ frecvent reacții adverse locale, (disconfort, durere, eritem, indurație, noduli) și mai rar reacții adverse sistemice (vomă, greață, diaree, rash, eozinofilie, chisturi), a căror severitate nu a dus însă la renunțarea la tratament. Nu se cunosc efectele adverse pe termen lung. Acest nou medicament pare a fi extrem de util în cazul pacienților cu terapii combinate multiple în antecedente, cu multirezistență și opțiuni terapeutice limitate.

Un alt compus din clasa inhibitorilor de fuziune, denumit provizoriu T 1249, dezvoltat de aceleași firme, este în curs de testare. Procesul de fuziune este similar la mai multe familii de virusuri însă, în cazul HIV, prezența unor coreceptori care participă la internalizarea virionilor implică elemente specifice, care pot fi ținta unor substanțe antivirale. Chemokinele CXCR4, pentru tulpinile limfotrope, sau CCR5, pentru tulpinile macrofagotrope, blochează coreceptorii respectivi. Recent, au fost sintetizate substanțe biodisponibile care pot avea efect blocant dublu pe ambele tipuri de coreceptori.

11.3. Inhibitori ai polimerazei ADN. Mai multe categorii de analogi nucleozidici au activitate inhibitorie asupra dezoxiribovirusurilor:

- analogi aciclici ai guanozinei: aciclovir, penciclovir, ganciclovir;
- analogi ai timidinei: brivudin.

Toate aceste substanțe sunt active după ce au fost fosforilate intracelular. Adiția primei grupări fosfat este asigurată de o enzimă virală ceea ce determină limitarea acțiunii lor numai în celulele infectate și de aici, toxicitatea minimă.

Ameliorări ale proprietăților farmacologice ale analogilor aciclici au fost recent obținute prin creșterea biodisponibilității lor sintetizându-se prodruguri sau noi congeneri. De exemplu, *brivudina* este activă în concentrații nanomolare în infecțiile VZV. Un derivat de cidofovir (medicament utilizat în terapia infecției citomegalice) – *hexadecilocixipropil-cidofovir* – se remarcă prin activitate inhibitorie asupra virusului variolic. Aceasta descoperire a unei substanțe active pe cale orală, aduce un plus de siguranță într-o perioadă în care amenințarea folosirii variolei ca armă biologică este la ordinea zilei. Ipoteza de la care s-a pornit în sinteza noilor derivați a fost aceea a transformării unor substanțe antivirale certe în derivați asemănători fosfolipidelor naturale alimentare.

11.4. Analogi nucleozidici inhibitori ai reverstranscriptazei (RT) virale.

RT-aza este esențială în replicarea retro- și hepadnavirusurilor. Substratul enzimei - dezoxinucleotidele trifosfatate naturale - sunt competiționate de analogi nucleozidici. Acești analogi, încorporați în genomul virionilor progeneri acționează ca semnale de întrerupere a replicării virale (chain-terminator). Mutantele virale rezistente la analogii nucleozidici au capacitatea de-a îndepărta nucleozidele sintetice terminale printr-o reacție de pirofosforoliză care poate fi considerată o reacție opusă reverstranscrierii. Rezistența nu apare întotdeauna pentru că nu toate nucleozidele sintetice pot fi îndepărtate. De exemplu, noul derivat aciclic *tenofovir (PMPA)* nu conduce la selecția de mutante rezistente sau de revertanți.

Analogii nucleozidici ca atare nu sunt antivirale active; ei trebuie triplu fosforilați iar adiția primei grupări fosfat este etapa decisivă pentru activitatea farmacologică a compușilor. Toți analogii 2' – 3'-

didexonucleozidici acționează ca substraturi competitive, inhibitorii, pentru adiția nucleozidelor naturale.

11.5. Inhibitorii nonnucleozidici de reverstranscriptază.

Inhibitorii nonnucleozidici de RT-aza interacționează cu un sit allosteric care nu leagă în mod natural substratul RT-azei. Acest sit nu există decât la RT-aza virală și numai la enzima care a legat substratul natural.

Inhibitorii nonnucleozidici selecționează rapid mutante virale rezistente prin mutații în aminoacizii care participă la alcătuirea sitului de legare. Substituțiile cele mai frecvente sunt K 103 N și Y 181 C. Alte două rezidii de aminoacizi W 229 și Y 318 nu permit a fi substituite încât ele sunt ținte potențiale pentru noi medicamente. Mutațiile în aceste poziții sunt considerate mutații suicide.

11.6. Nucleozide aciclice fosfonate. Derivatul de adenină HPMPA dar, mai ales, derivatul similar de citozină - HPMPC – cidofovir – au activitate antivirală pe mai multe virusuri ADN, inclusiv herpesvirusurile devenite rezistente la alte antivirale. Alte două substanțe: adefovir și tenofovir, sintetizate recent ca precursori biodisponibili pe cale orală, sunt active pe pox, papova, adenovirusuri.

Nucleozidele acidice fosfonate au o semiviață intracelulară lungă ceea ce permite administrarea unei unice doze zilnice însă le conferă și o citotoxicitate semnificativă. Totuși, administrarea lor îndelungată nu a condus la rezistență și nici la semnalarea unor interacții medicamentoase nedorite.

11.7. Inhibitorii de proteaze. Procesarea precursorilor proteinelor structurale este esențială pentru sinteza unor progeni virali competenți replicativ. Cercetarea privind sinteza unor inhibitori ai proteazelor virale proliferază rapid și rațional pornind de la cunoașterea modelului structural al proteazei virale, care conține două subunități (homodimeri) în care se găsesc două rezidii catalitice de acid aspartic. Peste 10 inhibitori de protează au fost acceptați în

farmacopee, toți având același mecanism de acțiune. Acest fapt a determinat și limitele comune ale substanțelor:

- efecte adverse notabile;
- aderența modestă a bolnavilor la tratament;
- interacțiuni medicamentoase;
- efecte adverse pe termen lung ca lipodistrofia, toxicitatea mitocondrială, diabetul.

Toți inhibitorii de proteaze au un determinant structural comun, anume un nucleu hidroxietilen în locul unei legături peptidice normale. Astfel, inhibitorii de proteaze devin substraturi analoge peptidomimetice pentru proteazele virale însă, substraturi care nu pot fi clivate. Mecanismul comun de acțiune explică reacțiile adverse similare și selecția unor mutante simultan rezistente la toți inhibitorii. Pentru a depăși aceste neajunsuri se experimentează inhibitori de protează nonpeptidici cum ar fi derivații ciclici de uree sau de 4-hidroxycumarina.

În timp ce proteaza HIV este o aspartat protează (motivul DTG), proteazele herpesvirusurilor sunt serin proteaze (motiv SHH, drept triadă catalitică). Si pentru această ultimă enzimă s-au sintetizat inhibitori. Strategia asistată de calculator utilizată în găsirea ultimilor inhibitori de proteaze virale a condus la găsirea unor substanțe active pe rhinovirusuri și pe virusuri animale înrudite cu virusul hepatitei C.

11.8. Inhibitori ai enzimelor celulare implicate în metabolismul mononucleotidelor purinice. Două enzime celulare care intervin în metabolismul mononucleotidelor purinice promit să devină ținta unor noi medicamente antivirale cu spectru larg: *IMP dehidrogenaza* și *S-adenosilhomocistein hidrolaza (SAH)*.

Inhibitorii inozinmonofosfat (IMP) dehidrogenazei. IMP dehidrogenaza este o enzimă cheie în biosinteza de novo a mononucleotidelor purinice. IMP dehidrogenaza este inhibată de două categorii de medicamente:

- ribavirina – care competiționează cu substratul normal al enzimei și

- acidul micofenolic – care este un inhibitor noncompetitiv utilizat ca imunosupresor în prevenirea rejecției de organ.

Ribavirina, ca și o serie de noi congeneri, este activă împotriva multor virusuri ARN (virusul hepatitei C, virusul respirator sincițial, virusul Ebola). Acidul micofenolic potențează analogii nucleozidici aciclici utilizați ca antiherpetice.

Recent, s-a arătat că ribavirina acționează ca un mutagen viral care permite acumularea mai multor mutații incompatibile cu producția unor virioni progeni competenți. Această forțare a acumulării de mutații letale, numită “catastrofa erorilor” a fost demonstrată pentru poliovirusuri.

Inhibitori ai S-adenosilhomocistein hidrolazei (SAH). SAH este o enzimă critică pentru reacțiile de metilare care participă la maturarea ARNm viral, în special la virusurile ARN cu polaritate antimesaj. Inhibitorii SAH ca și inhibitorii IMP țintesc metabolismul celular și numai indirect afectează replicarea virală. Replicarea virală crește necesarul reacțiilor de metilare, iar inhibitorii SAH blochează astfel replicarea. Administrarea unei doze unice a unui inhibitor SAH (3-deazanoplanocin A) în ziua 1 sau 2 a unei infecții Ebola experimentale scade viremia de peste 1000 ori. Analogi ai adenosinei sunt inhibitori SAH cu activitate antivirală pe pox-, bunya-, arena-, rhabdo- și filo-virusuri.

11.9. Viitoare direcții terapeutice. Selecția noilor medicamente este dificilă pentru că reacția receptor-ligand nu se supune regulilor simple ale termodinamicii. Receptorii pot lua conformații diferite în urma legării de medicamente și aceasta explică acțiuni imprevizibile și de multe ori strict individuale care se înregistrează în urma administrării unor substanțe noi. *Eficacitatea* este definită ca proprietatea unei molecule de a produce activarea unor receptori și un răspuns fiziologic consecutiv. *Afinitatea* este capacitatea unor molecule de a cupla receptori fără a produce efecte fiziologice marcate.

Substanțe cu una sau ambele proprietăți menționate au potențial terapeutic.

Alte noi direcții terapeutice, intens cercetate în ultimii ani sunt modularea apoptozei și utilizarea oligonucleotidelor antisens.

11.9.1. Modularea apoptozei. Afecțiunile în care apoptoza a fost implicată privesc acumularea celulară sau pierderea celulară. Noile informații privind genele responsabile de programul apoptotic precum și proteinele efectorii sau cu rol reglator fundamentează ținte raționale pentru tratamentul multor boli, inclusiv pentru unele viroze.

Bolile asociate cu alterarea apoptozei pot fi împărțite în boli cu apoptoză insuficientă (cancer, autoimunitate) și boli cu apoptoză excesivă (ischemia celulară, bolile neurodegenerative, procese inflamatorii cronice).

Explicații pentru patogenia unor viroze pot fi susținute atât în cazul proceselor cu apoptoză insuficientă cât și a celor cu apoptoză excesivă.

Într-o serie de infecții persistente (hepatite cronice, cancere viral induse, etc.) sunt argumente certe pentru procesele proapoptotice. În infecția HIV pierderea excesivă a limfocitelor T neinfectate se datorează apoptozei exacerbate. Există în acest proces numeroase posibile ținte terapeutice, prin inhibarea cascadei proteazelor apoptotice (caspaze): fie a caspazelor care inițiază procesul, fie a celor care sunt direct efectorii în apoptoză. Dintre soluțiile terapeutice propuse pentru inhibiția apoptozei menționăm sinteza unor molecule mici cu structură peptidică sau nonpeptidică. Interesante și pentru terapia unor infecții virale cronice, lente sau latente, sunt moleculele care reproduc, simulează sau inhibă procese fiziologice ca: anti-oxidantele, blocanții de calciu, factorii de creștere, steroizii, acidul retinoic.

De exemplu, în infecția HIV, proteine virus codificate care inhibă apoptoza pot fi anihilate farmacologic, în mod specific, pentru a se obține încetinirea ritmului activării limfocitelor suport pentru

replicarea virală. Infecția HIV oferă noi direcții terapeutice care provin din observațiile privind coinfecțiile virale simultane. În ultimă instanță se poate sugera că "sinuciderea celulară altruistă" care împiedică propagarea infecției virale poate contribui la nesusceptibilitatea unor subiecți la anumite infecții virale. Probabil că acest proces a reprezentat un avantaj selectiv care a contribuit la definirea așa numiților supraviețuitori de lungă durată în infecția HIV.

11.9.2. Oligonucleotide antisens. Utilizarea oligonucleotidelor antisens constituie, din punct de vedere teoretic, un concept simplu care propune sinteza unor molecule mici de ARN complementar ARN-ului matriță pentru proteine cu proprietăți fiziologice importante. Entuziasmul anilor '90 în privința potențialului farmacologic al terapiei antisens s-a atenuat treptat datorită complexității criteriilor la care trebuie să răspundă un nou medicament. Aceste criterii sunt sintetizate de sigla ADME – adsorbție distribuție, metabolism, excreție.

În prezent un singur medicament bazat pe mecanismul de acțiune al oligonucleotidelor antisens este comercializat. El se numește *Vitravene* și este prescris într-o complicație a infecției HIV – retinita citomegalică. Aceeași companie care a produs *Vitravene* încearcă mecanisme alternative pentru transformarea oligonucleotidelor sintetice în medicamente: ribozimele și ADN triplex.

11.9.3. Studii exploratorii pentru tratamentul infecțiilor prionice. Encefalopatiile spongiforme transmisibile (EST) sunt boli prionice, determinate de agenți neconvenționali al căror mecanism replicativ nu este complet elucidat. Modificările patologice sunt asociate cu transformarea proteinei prionice codificată de celula gazdă (PrP^c) într-o formă rezistentă la proteoliză - PrP^{sc} . Acumularea PrP^{sc} conduce la formarea unor depozite fibrilare intraneuronale și la moartea neuronilor prin apoptoză. EST umană cea mai cunoscută este boala Creutzfeldt Jakob, cu noua variantă transmisă de la bovine nvCJD.

Studii mai vechi au testat variate substanțe farmacologic active în vederea prelungirii incubatiei unor boli prionice. Încă în 1984, cercetători germani lucrând pe modelul bolii scrapie la oi au demonstrat efectul protector al polianionilor de tipul dextran-sulfatului sau pentosan polisulfatului - ultimul fiind un compus utilizat în tratamentul cistitelor. După 1995, studiile s-au bazat pe încercări de design rațional al unor medicamente. Cele mai promitatoare au fost comunicate de cercetatori italieni care și-au propus să împiedice proteina prionică să adopte conformația sterică patologică. Pentru stabilizarea alfa-helixului proteic a fost sintetizat un oligopeptid constând din 13 aminoacizi, dintre care trei rezidii de prolină. Acest compus întârzie incubatia scrapiei experimentale la șoarece.

O altă abordare a constatat în inactivarea celulelor foliculare dendritice, care asigură transportul prionilor de la poarta de intrare la SNC. În acest scop s-a utilizat forma solubilă a unei proteine numită receptorul pentru beta-limfotoxina, care a întârziat boala scrapie experimentală.

În fine, opțiunea imunoterapiei pasive, promitatoare în boala Alzheimer, a fost experimentată în encefalopatiile prionice. Anticorpii monoclonali anti PrPsc sunt în curs de testare în nvCJD.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Balzarini J. et al.: Cyclosaligenyl-2',3'-didehydro-2',3' dideoxy-thymidine monophosphate: efficient intracellular delivery of d4TMP. Mol. Pharmacol 2000, 58, 928-935.
2. Bray M., Davis K., Geisbert T., Schmaljohn C. & Huggins J. A mouse model for evaluation of prophylaxis and therapy of Ebola hemorrhagic fever. J Inf Dis 1999, 179, S248-258.
3. Bray M., Driscoll J. & Huggins J.W.: Treatment of lethal Ebola virus infection in mice with a single dose of an S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase inhibitor. Antiviral Res 2000, 45, 135-147.
4. Chao S.H. et al.: Flavopiridol inhibits P-TEFb and blocks HIV-1 replication. J.Biol. Chem 2000, 275, 28345-28348.

5. Carroll S.S. et al.: Only a small fraction of purified hepatitis C RNA-dependent RNA polymerase is catalytically competent: implications for viral replication and in vitro assays. *Biochemistry*, 2000, 39, 8243-8249.
6. Crotty S., Cameron C.E. & Andino R.: RNA virus error catastrophe: direct molecular test by using ribavirin. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2001, 98, 6895-6900.
7. De Clercq E.: Antiviral drugs: current state of the art. *J.Clin.Virol* 2001, 22, 73-89.
8. Dymock B. W., Jones P.S. & Wilson F.X.: Novel approaches to the treatment of hepatitis C virus infection. *Antiviral Chem. Chemother* 2000, 11, 79-96.
9. Greenberg ML, Melby T, Sista P et al, Baseline and on treatment susceptibility to enfuvirtide seen in TORO1 and TORO 2 to 24 weeks. Abstract presented at the 10th Conference on retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003
10. Hagen S.E. et al.: 4-Hydroxy-5,6-dihydropyrones as inhibitors of HIV protease: the effect of heterocyclic substituents at C-6 on antiviral potency and pharmacokinetic parameters. *J.Med. Chem.*, 2001, 44, 2319-2332.
11. Huggins J., Zhang Z.X. & Bray M.: Antiviral drug therapy of filovirus infections: S-adenosylhomocysteine hydrolase inhibitors inhibit Ebola virus in vitro and in a lethal mouse model. *J. Inf Dis* 1999, 179, S240-S247.
12. Lalezari JP., Henry K., O'Hearn M., et al: Enfuvirtide, an HIV1 fusion inhibitor, for drug resistant HIV infection in North and South America, publicat on line la [www. nejm.org](http://www.nejm.org). pe 13 martie 2003
13. Lin-Brunet, M. et al.: Highly potent and selective peptide-based inhibitors of the hepatitis C virus serine protease: towards smaller inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett* 2000, 10, 2267-2270.

14. Matsumoto M., Misawa S., Chiba N., Takaku H. & Hayashi H.: Selective nonpeptidic inhibitors of herpes simplex virus type 1 and human cytomegalovirus proteases. *Biol Pharm. Bull* 2001, 24, 236-241.
15. Matthews D.A. et al.: Structure-assisted design of mechanism-based irreversible inhibitors of human rhinovirus 3C protease with potent antiviral activity against multiple rhinovirus serotypes. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1999, 96, 11000-11007.
16. Markland W., McQuaid T.J., Jain J. & Kwong A.D.: Broad-spectrum antiviral activity of the IMP dehydrogenase inhibitor VX-497; a comparison with ribavirin and demonstration of antiviral additivity with alpha-interferon. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44, 859-866.
17. Ono N. et al.: Mode of action of (1'S, 2'R)-9-[[1'2'-bis(hydroxymethyl) cycloprop-1'-yl]methyl]guanine (A-5021) against herpes simplex virus type 1 and type 2 and varicella-zoster virus. *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42, 2095-2102.
18. Pommier Y., Marchand C. & Neamati N.: Retroviral integrase inhibitors year 2000: update and perspectives. *Antiviral Res* 2000, 47, 139-148.
19. Paolini C., De Francesco R. & Gallinari P.: Enzymatic properties of hepatitis C virus NS3-associated helicase. *J Gen Virol* 2000, 81, 1335-1345.
20. Ren J. et al. Binding of the second generation non-nucleoside inhibitor S-1153 to HIV-1 reverse transcriptase involves extensive main chain hydrogen bonding. *J Biol Chem* 2000, 275, 14316-14320.
21. Shukla D. et al.: A novel role for 3-O-sulfated heparan sulfate in herpes simplex virus 1 entry. *Cell* 1999, 99, 13-22.
22. Sintchak M.D. et al.: Structure and mechanism of inosine monophosphate dehydrogenase in complex with the immunosuppressant mycophenolic acid. *Cell* 1996, 85, 921-930.

Capitolul 12

INTERFERENȚA ARN - UN NOU MECANISM ANTIVIRAL?

12.1 Inhibarea expresiei genelor virale

După vaccinuri și medicamente ce au ca țintă enzime virale, o a treia strategie antivirală pare să se contureze în 2002, vizând genomul viral și ARNm codificat de acesta. Este vorba de **interferența ARN**. Interferența ARN este un mecanism biologic de control al expresiei genelor, înalt conservat la eukariote, prin care o genă funcțională este transformată într-o genă silențioasă (ce nu exprimă proteina funcțională) prin clivarea ARNm transcris. Acest proces post transcripțional este mediat de molecule mici de ARNs, de 21-23 perechi de baze, cunoscute sub numele de *siRNA* (*small interfering RNAs*). Aceștia se asociază cu molecule proteice de tipul helicazelor și nucleazelor pentru a forma complexe mari numite "*RNA-induced silencing complexes*" (*RISC*). Practic, helicaza utilizează ATP pentru a desface dublul lanț de siRNA, permițând catenei antisens din siRNA să recunoască și să se lege de ținta sa - secvențe strict complementare de nucleotide din ARNm. Intervine apoi nucleaza care clivează ARNm, ce va fi rapid degradat de alte RN-aze. Catenele siRNA pot apoi acționa, din nou, pe alte molecule țintă. Specificitatea este extrem de înaltă - dacă un singur nucleotid diferă între siRNA și ținta lor, efectul este anulat.

În celulele plantelor și la *Drosophila* siRNA sunt generați de o endonuclează cu activitate de helicază și protein kinază, numită Dicer, ce degradează molecule lungi de ARNs în fragmente de 21-23 bp.

Interferența ARN- un nou mecanism antiviral?

Dicer are și activitate intrinsecă de ARN polimerază ARN dependentă, astfel încât lanțul antisens de siRNA acționează ca primer pentru sinteza ARNds pe matrița de ARNm. La mamifere această enzimă nu este prezentă, dar RISC pot fi produse în două moduri:

- fie prin transfecția celulelor cu siRNA sintetici;
- fie prin producția endogenă de siRNA din precursori intracelulari. Acești precursori intranucleari sunt secvențe scurte de ARN "în ac de păr" ce se pot plia pe ele însele, prin complementaritatea bazelor, fiind apoi exprimați, procesați și exportati în citoplasmă, unde capătă lungimea potrivită pentru a deveni siRNA, asamblați în complexe RISC. În ambele situații țintele, reprezentate de ARNm al unor gene celulare sau virale, care corespund perfect unui lanț din siRNA, sunt legate și distruse. Efectul este specific de secvență. Mecanismul este complet diferit față de celelalte cunoscute pentru inhibiția ARN ca:

- secreția de interferoni, ce acționează speci-specific, dar virus nespecific, inhibând traducerea proteinelor virale prin fosforilarea factorului de inițiere a traducerii-eIF2alfa și prin activarea 2',5' oligo-adenilat sintetazei ce degradează ARNm;
- ARNss antisens ce hibridizează cu ARNm, blocând fizic traducerea acestuia și transformându-l în țintă pentru distrugerea de către nucleaze celulare;
- Ribozimele - molecule ARN de 40-160 bp, ce mimează funcția enzimatică a RN-azei, legându-și prin complementaritatea bazelor situl catalitic activ de secvența țintă din ARNm și clivând specific legăturile fosfo-diesterice.

Modul de acțiune al interferenței ARN a fost testat in vitro pe mai multe virusuri, Astfel, Gitlin și colab. au arătat că siRNA sintetici protejează celulele umane de infecția citolitică cu virus polio. Pretratând linii celulare umane de tip HeLa și celule murine cu molecule mici de ARNds ce interferează cu genomul polio se reduce marcat titrul progenilor virali, promovându-se eliminarea infecției

virale. Bitko și colab. au avut rezultate similare utilizând virusul respirator sincițial.

Jacques și colab. au arătat că atât duplexuri de siRNA sinteteici, cât și plasmide transfectate cu siRNA inhibă replicarea HIV în linii celulare umane și limfocite periferice, degradând specific genomul ARN și prevenind formarea ADN proviral.

Novina și colab. au utilizat siRNA direcționați împotriva principalului receptor celular pentru HIV - CD4 și au demonstrat reducerea adsorbției și internalizării virale.

Toate aceste studii demonstrează valoarea interferenței ARN ca mecanism de apărare antivirală, ce acționează în toate etapele ciclului replicativ, fie acționând asupra genelor virale, fie asupra celor celulare.

12.2 Avantaje și limite ale interferenței ARN

Avantajele unei astfel de strategii sunt evidente: siRNA au o specificitate extrem de înaltă, nu par a avea efecte adverse și exploatează o cale de apărare celulară naturală, înalt conservată. Interferența ARN este un mecanism molecular înalt conservat la eukariote, utilizat pentru controlul expresiei genice în cursul dezvoltării organismului și ca o cale de apărare împotriva ribovirusurilor și transpozonilor.

Pe de altă parte există o serie de obstacole în folosirea clinică a siRNA:

În primul rând, principalul avantaj -specificitatea extremă- se poate ușor transforma în dezavantaj: o schimbare de o singură bază azotată determină scăderea dramatică a potențialului interferent al siRNA. De aceea, în special în cazul virusurilor hipervariabile, ca HIV, trebuie înlăturată problema producției de progeni mutați ce ajută la evadarea imună și trebuie țintite regiuni înalt conservate între tulpini. În consecință, ținta siRNA ar putea fi mai curând un receptor sau coreceptor viral. Coreceptorul pentru beta chemokine- CCR5 a fost propus ca țintă a interferenței ARN, ținând cont de faptul că mutații homozigote în gena ce codifică acest receptor nu afectează

funcția imună, dar conferă un nivel înalt de rezistență la infecția HIV, selectând subiecții supraviețuitori de lungă durată.

În al doilea rând, nu toate secvențele de ARN viral sunt accesibile siRNA- astfel, există numeroase virusuri cu structuri secundare sau regiuni împachetate sau complexate cu proteine ce maschează recunoașterea.

Nu în ultimul rând, se pune problema modului de administrare a siRNA - ei pot fi transfectați în linii celulare, dar această tehnică este inefficientă pentru culturile primare. De asemenea, stabilitatea intracelulară a siRNA este un obstacol major. Vectori virali sau plasmide ADN ar putea fi utilizate pentru a evita degradarea siRNA de RN-aze celulare.

Rezistența intracelulară specifică indusă de siRNA poate deveni o strategie terapeutică de mare importanță, cu aplicații în virusologie, oncologie (prin inhibiția ARNm al oncogenelor celulare mutante, activate în procesele canceroase), în dezvoltarea embrionică și în elucidarea rolului noilor gene descoperite odată cu secvențierea genomului uman în procese biologice complexe.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Bernstein, E., Caudy, A.A., Hammond S.M., Hannon G.J.: Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference. *Nature*, 2001, 409, 363-366
2. Caplen NJ., Parrish S., Imani F., et al.: Specific inhibition of gene expression by small double-stranded RNAs in invertebrate and vertebrate systems. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98, 9742-7
3. Chiu YL, Rana TM. RNAi in human cells.: Basic structural and functional features of small interfering RNA *Mol Cell* 2002, 10, 549-61
4. Elbashir SM., Martinez J., Patkaniowska A., et al.: Functional anatomy of siRNAs for mediating efficient RNAi in *Drosophila melanogaster* embryo lysate. *EMBO J*, 2001, 20, 6877-88

5. Elbashir SM., Harborth J., Lendeckel W., et al.: Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells *Nature*, 2001, 411, 494-8.
6. Elbashir SM., Lendeckel W., Tuschl T.: RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs. *Genes Dev* , 2001, 15, 188-200.
7. Gitlin L., Karelsky S., Andino R.: Short interfering RNA confers intracellular antiviral immunity in human cells *Nature*, 2002, 418, 430 – 434.
8. Jacque JM., Triques K., Stevenson M.: Modulation of HIV-1 replication by RNA interference *Nature*, 2002, 418, 435 – 438.
9. Jiang M., Milner J.: Selective silencing of viral gene expression in HPV-positive human cervical carcinoma cells treated with siRNA, a primer of RNA interference. *Oncogene* 2002, 21, 6041-8.
10. Irie N., Sakai N., Ueyama T., et al.: Subtype - and species - specific knockdown of PKC using short interfering RNA (siRNA). *Biochem Biophys Res Commun* 2002, 298, 738-743.
11. Martinez MA., Gutierrez A., Armand-Ugon M., Blanco J., Parera M., Gomez J., Clotet B., Este JA.: Suppression of chemokine receptor expression by RNA interference allows for inhibition of HIV-1 replication. *AIDS* 2002;16, 2385-90.
12. Mallory AC., Reinhart BJ., Bartel D, et al.: From the Cover: A viral suppressor of RNA silencing differentially regulates the accumulation of short interfering RNAs and micro-RNAs in tobacco *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99, 5228-33.
13. Martinez LA., Naguibneva I., Lehrmann H., et al.: Synthetic small inhibiting RNAs: efficient tools to inactivate oncogenic mutations and restore p53 pathways *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99, 4849-54.
14. Martinez J., Patkaniowska A., Urlaub H., et al.: Single-Stranded Antisense siRNAs Guide Target RNA Cleavage in RNAi 2002, 110, 563.

15. McManus MT., Haines BB., Dillon CP., et al.: Small Interfering RNA-Mediated Gene Silencing in T Lymphocytes J. Immunol, 2002, 169, 5754-60.
16. McManus MT., Sharp PA: Gene silencing in mammals by small interfering RNAs Nat Rev Genet, 2002, 3, 737-47.
17. Nykanen A., Haley B., Zamore PD.: ATP requirements and small interfering RNA structure in the RNA interference pathway. Cell , 2001, 107, 309-21.
18. Novina CD., Murray MF., Dykxhoorn DM., Beresford PJ., Riess J., Lee SK., Collman RG., Lieberman J., Shankar P., Sharp PA.siRNA-directed inhibition of HIV-1 infection. Nat Med. 2002; 8:681-6.
19. Paul CP., Good PD., Winer I., et al.: Effective expression of small interfering RNA in human cells. Nat Biotechnol, 2002, 20, 505-8.
20. Schwarz DS., Hutvagner G., Haley B., et al.: Evidence that siRNAs Function as Guides, Not Primers, in the Drosophila and Human RNAi Pathways, Mol Cell 2002.,10, 537-48.
21. Sijen T, Fleenor J, Simmer F, et al.: On the role of RNA amplification in dsRNA-triggered gene silencing. Cell, 2001, 107, 465-76
22. Sharp, P. A., Bartel, D. P. RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. Cell, 2000, 101, 25-33
23. Sharp, P. A. RNA interference. Genes Dev. 2001, 15, 485-490
24. Timmons L The Long and Short of siRNAs Mol Cell, 2002, 10,435-7
25. Xia H, Mao Q, Paulson HL, et al. siRNA-mediated gene silencing in vitro and in vivo Nat Biotechnol 2002, 20, 1006-10
26. Yu JY, DeRuiter SL, Turner DL, RNA interference by expression of short-interfering RNAs and hairpin RNAs in mammalian cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2002 30; 99: 6047-52.

Capitolul 13

RESURSE TERAPEUTICE ÎN PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL INFECȚIILOR CU VIRUSURI UTILIZATE ÎN SCOP BIOTERORIST

13.1 Virusuri cu potențial bioterorist

În 2002, Agenția Europeană pentru evaluarea produselor medicinale (EMA) a emis un document privind medicamentele disponibile pentru profilaxia și tratamentul agenților biologici ce pot fi utilizați ca arme de distrugere în masă. Centrul pentru Controlul și Prevenirea Bolilor Infecțioase, CDC, Atlanta, a propus o clasificare a agenților biologici potențial utilizabili în bioterorism în 3 mari categorii (A-C), funcție de rata de diseminare, rata de morbiditate și mortalitate și măsurile necesare pregătirii unui plan de acțiune în vederea asigurării sănătății publice. Dintre numeroasele virusuri ce pot fi utilizate în scop bioterorist, o atenție aparte este acordată celor ce prezintă risc maxim pentru securitatea națională (clasa A):

- Virusul variolic (Smallpox) - agentul etiologic al variolei;
- Agenții etiologici ai febrei hemoragice virale (VHF-*Viral Hemorrhagic Fevers*), în special Arenavirusuri (Lassa, Machupo) și Filovirusuri (Ebola, Marburg).

Între agenții încadrați în clasa A, se regăsesc alături de virusurile menționate, bacteriile: *Bacillus anthracis* – antrax; *Yersinia pestis* – ciuma; *Francisella tularensis* – tularemia; *toxina din Clostridium botulinum*- botulism.

O sinteză a principalilor germeni cu potențial bioterorist și a mijloacelor terapeutice recomandate este prezentată în tabel.

Principalii germeni cu potențial bioterorist și medicamentele recomandate

Boala	Incubația (zile)	Căi de transmitere	Medicamente
Antrax	1 - 60	Cutanat, resp., g-i	Doxiciclina
Botulism	ore	Alimente, apa	Antitoxina
Bruceleza	5 - 6	aerosoli	Doxiciclina, rifampicina
Febra Q	2 - 14	zoonoză	Doxiciclina
Melitidoza	10 - 14	Aerogen	Ciprofloxacina, Doxiciclina
Pesta	1 - 4	Aerogen	Gentamicin, Ciprofloxacina
Psittacoza	6 - 19	Aerogen	Doxiciclina
Tifos	8 - 12	vectors	Doxiciclina, cloramfenicol
Tularemie	1 - 5	Aerogen	Ciprofloxacina
Variola	12 - 14	Contact, aerosoli	Thiosemicarbazona, Ribavirina, Cidofovir, Adeninarabinozid
VFH	4 - 12	contact	Ribavirina

Virusul variolic este agentul viral cel mai temut pentru posibila utilizare bioteroristă, întreaga populație fiind susceptibilă la infecție, pentru că, în urma eradicării variolei în 1977, vaccinarea în masă a fost stopată. De altfel, acest virus a mai fost utilizat ca armă de diseminare în masă, în cursul războaielor Amero-indiene, când triburile indiene au fost practic decimate prin distribuirea de păături infectate cu virus variolic. Virusul are diseminare aerogenă, cu răspândire masivă și se transmite între persoane, în primele trei săptămâni de infecție. Bolnavul este contagios în tot intervalul de la apariția leziunilor cutanate până la dispariția lor completă, perioada critică fiind prima săptămână de rash, când se transmite prin inhalarea virusului de la cazul inițial. La pacienții expuși, vaccinarea poate preveni apariția bolii sau poate scădea severitatea simptomelor, dacă

este administrată în primele 4 zile post expunere. Totuși vaccinul actual este grevat de o serie de reacții adverse, unele extrem de severe.

În prezent nu există un tratament anti variolic cu eficiență demonstrată. Rapoarte din 1960, ce descriau efectele benefice ale administrării thiosemicarbazonei, citosine-arabinozidului sau adenin-arabinozidului în infecția cu virusul variolic nu au fost confirmate. Studii recente au sugerat că Cidofovir (*Vistide®*), medicament activ în retinita CMV la pacienți imunocompromiși, este activ in vivo pe un poxvirus înrudit cu virusul variolic – virusul cowpox. Cidofovirul a avut acțiune protectoare in vivo, administrat în doză unică la șoareci, inoculați ulterior cu virusul cowpox aerosolizat sau intranazal. Nu trebuie însă uitat că la om medicamentul are toxicitate renală crescută și este disponibil în prezent doar în preparate pentru utilizare intravenoasă. Detalii asupra modului său de acțiune sunt prezentate în capitolul 1.8.

Virusurile febrei hemoragice virale (VHF) au transmitere interumană moderată până la crescută. Tratamentul suportiv, administrarea de fluide, menținerea balanței electroliților și a presiunii sangvine, prevenirea suprainfecțiilor bacteriene sunt măsuri indispensabile la pacienții cu VHF.

13.2 Resurse terapeutice în cazul diseminării deliberate a armelor biologice

Ribavirina are spectru antiviral larg ce include virusul variolic, dar nu există studii in vivo care să permită formularea de recomandări privind utilizarea sa în infecția umană cu virusul variolic sau cu virusurile VHF. Despre ribavirină se spune că este un medicament “în căutarea unei boli”. Ribavirina este eficientă la pacienți cu VHF Crimeea – Congo sau în febrele hemoragice cu sindrom renal numai dacă este administrată devreme în cursul bolii. În tratamentul unui caz suspect sau confirmat de infecție cu VHF se administrează ribavirină intravenos, timp de 10 zile, inițial 2 g (30 mg/kg), apoi 1g (15 mg/kg) la 6 ore în primele 4 zile și apoi 0,5 g (7,5 mg/kg) la 8 ore pentru încă 6 zile. Alternativ se poate administra

ribavirină per os 2g inițial, apoi 4 g împărțite în 4 doze pentru 4 zile, urmat de 2g/ zi timp de 6 zile. În profilaxia post expunere a cazurilor suspecte sau confirmate de infecție cu VHF se administrează ribavirină per os 2g/zi împărțite în 4 doze, timp de 7 zile. Ribavirina are potențial embriotoxic și teratogen. Detalii despre modul său de acțiune și despre particularitățile farmacologice sunt oferite în capitolul 3.

O suită de boli virale, posibil a fi utilizate în scop bioterorist nu beneficiază însă de tratament: encefalitele virale (virusul encefalitei ecvine Venezuela, virusul encefalitei ecvine de Est și Vest; virusul Nipah, virusul encefalitei transmise prin căpușe) precum și alți agenți ai febrei virale hemoragice (hantavirusuri, virusurile Ebola și Marburg). Acestea determină infecții cu o rată a fatalității variabilă funcție de virus, extrem de înaltă pentru tulpinile de virus Ebola din Zair.

Informații actualizate privind perspectiva combaterii bioterorismului se pot obține la siturile(cu numeroase linksuri): <http://www.bt.cdc.gov>-CDC sau <http://pharmacos.eudra.org> - EMEA.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Ferry BJ.: The efficacy of vaccinia immune globulin. Vox Sang 1976;31:68-76
2. Galmiche MC., Goenaga J., Wittek R., Rindisbacher L.: Neutralizing and protective antibodies directed against vaccinia virus envelope antigens. Virology 1999; 254: 71-80.
3. Gupta M, Mahanty S., Bray M., Ahmed R., Rollin PE.: Passive transfer of antibodies protects immunocompetent and immunodeficient mice against lethal Ebola virus infection without complete inhibition of viral replication. J Virol 2001; 75: 4649-54.
4. Henderson DA., Inglesby TV., Bartlett JG., Ascher MS., Eitzen E., Jahrling PB., et al.: Smallpox as a biological weapon: medical

- and public health management. Working Group on Civilian Biodefense JAMA 1999; 281: 2127-37.
5. Hunt AR., Short WA., Johnson AJ., Bolin RA., Roehrig JT.: Synthetic peptides of the E2 glycoprotein of Venezuelan equine encephalomyelitis virus: II. Antibody to the amino terminus protects animals by limiting viral replication. Virology 1991;185:281-90.
 6. Jahrling PB., Peters CJ., Stephen EL.: Enhanced treatment of Lassa fever by immune plasma combined with ribavirin in cynomolgus monkeys. J Infect Dis 1984; 149: 420-7.
 7. Jahrling PB., Peters CJ.: Passive antibody therapy of Lassa fever in cynomolgus monkeys: importance of neutralizing antibody and Lassa virus strain. Infect Immun 1984; 44: 528-33.
 8. Kempe CH., Bowles C., Meiklejohn G., Berge TG., St. Vincent L., Babu BVS., et al.: The use of vaccinia hyperimmune gamma-globulin in the prophylaxis of smallpox. Bull World Health Org 1961;25:41-8.
 9. Roehrig JT, Hunt AR, Kinney RM, Mathews JH. In vitro mechanisms of monoclonal antibody neutralization of alphaviruses. Virology 1988;165:66-73.
 10. Takada A., Watanabe S., Okazaki K., Kida H., Kawaoka Y.: Infectivity-enhancing antibodies to Ebola virus glycoprotein. J Virol 2001; 75: 2324-30.

INDEX

A

Abacavir (ABC)	107, 111
aciclovir	10, 11, 13, 148, 158, 166,
acid fosfonoformic	vezi foscarnet
adefovir	85, 166
adenin arabinozid	vezi vidarabina
ADN polimeraza virală	15, 30, 40, 187
Agenerase	vezi amprenavir
Alferon	vezi interferon
amantadina	53, 152
amprenavir	109, 111
analogi nonnucleozidici inhibitori de reverstranscriptază	108, 188
analogi nucleozidici inhibitori de reverstranscriptază	106
anticorpi monoclonali	66
anticorpi antiinterferon	84
antiretrovirale	105
apoptoza	192
Ara-A	vezi vidarabina
ARN antisens	198
Atazanavir	110
azathioprina	13
AZT (azidotimidina)	107, 111, 117, 128

B

Bay 39-4766	150
bioterorism	203
BK, virus	152
boala limfoproliferativă post-transplant	150
boli prionice	193
brivudina	188

C

Capravirine	108
căi de eliminare	180
chemokine	187, 189
cidofovir	39, 148, 168, 188
citocromul 450	110, 114, 181

citomegalic, virus (CMV)	8, 16, 30, 40, 147, 158, 168, 189
clearance creatinină	24, 27, 33, 44
Coactinon	108
coeficient de inhibiție	113
coeficient de scuză	113
Combivir (3TC+AZT)	108
Copegus	vezi ribavirina
Coviracil	108
Crixivan	vezi indinavir
Cymevene	vezi ganciclovir
Cytovene	vezi ganciclovir
D	
d4T	vezi stavudina
DdC	vezi zalcitabina
Delavirdin	108, 111
didanozina (ddC)	107, 111
Diskhaler	57
Droxia	vezi hidroxiuree
E	
EBV	vezi virusul Epstein Barr
efavirenz	108, 111
emtricitabine	vezi Coviracil
emvirin	vezi Coactinon
encefalita herpetică	10
encefalopatii spongiforme transmisibile	193
Enfuvirtide	131, 186
entecavir	88
Epivir	vezi lamivudina
Epstein Barr, virus (EBV)	8, 16, 150
F	
famciclovir	10, 11, 23, 87
Famvir	vezi famciclovir
farmacogenomică	171
febre hemoragice	205
fenotipare	134
Finferon	77
Fludara	28

fludarabin fosfat

Flumadine

Fomivirsen

Fortovase

Fosamprenavir

foscarnet

Foscavir

Fuzeon

G

ganciclovir

genotipare

glicoproteina P

gripale, virusuri

H

HAART

hepatitic B, virus (VHB)

hepatită B cronică

hepatitic C, virus (VHC)

hepatită C cronică

Heptodin

Heptovir

Hepsera

herpes muco-cutanat

herpes genital

herpes neonatal

herpesvirusuri

herpes simplex 1, virus

herpes simplex 2, virus

herpes zoster

HHV 8

HIV

hidroxiuree

Hivid

Hydrea

I

imunosupresați

imunosupresoare

imunoterapie adoptivă

vezi Fludara

vezi rimantadina

148

vezi saquinavir

110

12, 42, 148, 159

vezi foscarnet

vezi enfuvirtide

30, 148, 159, 170

134

112

49

121, 136

75, 145, 153, 165

vezi VHB

91, 146, 153, 161

vezi VHC

vezi lamivudina

vezi lamivudina

vezi adefovir

10, 16

11, 16

12, 16

7, 13, 145

7, 157

7, 157

7, 16

9, 159

16, 39, 105, 161, 166, 186, 188

138

vezi zalcitabina

vezi hidroxiuree

157

153

151

indinavir	109, 111
inhibitori ai adsorbției virale	131, 186
inhibitori ai decapsidării virusurilor gripale	53
inhibitori ai fuziunii virale	186
inhibitori ai integrezei HIV	131
inhibitori ai internalizării virale	131
inhibitori ai neuraminidazei virusurilor gripale	56
inhibitori ai polimerazei ADN	187
inhibitorii inozin monofosfat dehidrogenazei	190
inhibitori ai proteazei virale	108, 111, 121, 189
inhibitori nonnucleozidici ai reverstranscriptazei	108, 121, 188
inhibitori ai S-adenosil homocistein hidrolazei	191
Interacțiuni medicamentoase	182
Interferon	76, 94, 146, 162
Interferon pegylat	78, 98
Interferența ARN	197
Intron A	vezi interferon
Invirase	vezi saquinavir
încărcare virală HIV	123
Încărcare virală VHB	76
Încărcare virală VHC	93
J	
Janus kinaze	83
JC, virus	152
K	
Kaletra	109, 111
L	
lamivudina	84, 107, 111, 129
levovirina	97
limfocite T CD4 pozitive	125
lobucavir	88
lopinavir	vezi Kaletra
M	
6-mercaptopurina	13
modulatori imunologici	88
mofetil mycufenolat	146, 153, 191
Mozenavir	110
N	

nelfinavir	109, 111
neuraminidaza virală	56
nevirapin	108, 111, 129
nonoxynol 9	186
Norvir	vezi ritonavir
nucleozide aciclice fosfonate	189
nvCJD	193
O	
oligonucleotide antisens	101, 193
oseltamivir	52, 57, 152
P	
palivizumab	63
papilomavirusuri	145, 159
Pegasys	vezi interferon pegylat
PegIntron	vezi interferon pegylat
penciclovir	10
peptide sintetice	150, 186
pleconaril	151
polianioni	194
poliomavirusuri	152
Povidone	vezi ganciclovir
poxvirusuri	189, 204
prioni	193
R	
Reacții adverse	177
Rebetol	vezi ribavirina
Rebetron	96
Relenza	vezi zanamivir
Rescriptor	vezi delavirdine
Respirator sincitial, virus (VRS)	63, 152
Retinita CMV	32, 40, 188
Retrovir	vezi AZT
Rezistența	134, 165
Ribavirina	63, 96, 146, 154, 189, 191
Ribozime	198
Rimantadina	52, 151
Ritonavir	109, 111
Rituximab	151

Roferon

vezi interferon

S

Saquinavir

109, 111

sarcom Kaposi

9

Sargramostin

33

si-RNA

197

sindrom pseudo gripal

79

SIT

133

stavudina

107, 111

STI

132

supermedicament

171

Sustiva

vezi efavirenz

Symmetrel

vezi amantadina

Synagis

vezi palivizumab

T

Tamiflu

vezi oseltamivir

3TC

vezi lamivudina

Tenofovir

107, 111

Theradigm-HBV

88

Thymosin alfa1

88

timidinkinaza virală

13, 166

Tipranavir

110

transplant

145

Trizivir

107, 111

V

vaccin antigripal

50, 151

valaciclovir

10, 25

Valcyte

32

Valtrex

vezi valaciclovir

varicelo- zosterian, virus

8, 12, 16, 158, 188

variolic, virus

188, 204

VHB

vezi virusul hepatitei B

VHC

vezi virusul hepatitei C

vidarabina

27

Vira-A

vezi vidarabina

Viracept

vezi nelfinavir

Viramune

vezi nevirapine

Virazol
Vistide
Vitravene
VRS

VZV

W

Welferon

Z

zalcitabina
zanamivir
Zeffix
Zerit
Ziagen
zidovudina
Zovirax

vezi ribavirina
vezi cidofovir
193
vezi respirator sincitial,
virus
vezi varicelo zosterian,
virus

vezi interferon

107
52, 56, 151
vezi lamivudina
vezi stavudina
vezi abacavir
vezi AZT
vezi aciclovir

CUPRINS

INTRODUCERE

1

1. TRATAMENTUL INFECȚIILOR CU VIRUSURI HERPETICE

1.1. Herpesvirusuri umane	7
1.2. Opțiuni de tratament și profilaxie în afecțiuni de etiologie herpetică	9
1.3. Aciclovir sodium	13
1.4. Famciclovir	23
1.5. Valaciclovir hidroclohid	25
1.6. Vidarabina	27
1.7. Ganciclovir	30
1.8. Cidofovir	39
1.9. Foscarnet	43

2. TRATAMENTUL GRIPEI

2.1. Grupele de risc pentru infecția gripală	49
2.2. Rolul medicamentelor antigripale în strategia anti-pandemică	51
2.3. Inhibitorii decapsidării virusurilor gripale de tip A - amantadina și rimantadina	53
2.4. Inhibitorii de neuraminidază- zanamivir și oseltamivir fosfat	56

3. TRATAMENTUL SI PROFILAXIA INFECTIEI CU VIRUS RESPIRATOR SINCITAL (VRS)

3.1. Premize	63
3.2. Rolul anticorpilor monoclonali în tratamentul infecțiilor virale	64
3.3. Palivizumab	66
3.4. Ribavirina	68

4. ROLUL ANTIVIRALELOR IN TRATAMENTUL HEPATITEI B CRONICE

4.1. Serologia infecției cu VHB	75
4.2. Scopul tratamentului în infecția VHB	76
4.3. Scheme terapeutice active în infecția cronică cu VHB	
4.3.1. Interferon	77
4.3.2 Lamivudina	84

4.3.3. Adefovir dipivoxil	85
4.4. Perspectivele introducerii altor agenți antivirali activi pe VHB	87
5. MEDICAMENTE ANTIVIRALE FOLOSITE ÎN TRATAMENTUL HEPATITEI C CRONICE	
5.1. Infecția cu VHC	91
5.2. Obiectivele tratamentului infecției VHC cronice	92
5.3. Terapii curente pentru hepatita C	
5.3.1. Interferon	94
5.3.2. Tratamentul combinat-ribavirină plus interferon	95
5.3.3. Interferon pegylat	98
5.4. Terapii de viitor	100
6. CHIMIOTERAPIA INFECȚIEI HIV	
6.1. Premize	105
6.2. Medicamentele antiretrovirale	106
6.3. Farmacologie si toxicitate	110
6.4. Interacțiuni medicamentoase	114
6.5. Evaluarea pacienților HIV pozitivi	115
6.6. Inițierea terapiei antiretrovirale	118
6.7. Politerapia antiretrovirală divergentă de înaltă eficiență (HAART)	121
6.8. Monitorizarea evoluției bolii sub terapie	123
6.9. Prevenirea transmiterii materno-fetale a infecției HIV	129
6.10. Direcțiile studiilor recente privind terapia infecției HIV	131
6.11. Eșecul terapeutic	139
7. TERAPIA ANTIVIRALA IN TRANSPLANTUL DE ORGAN	
7.1. Introducere	145
7.2. Infecția VHB la pacienți cu transplant hepatic	145
7.3. Infecția VHC la pacienți cu transplant hepatic	146
7.4. Infecția citomegalică (CMV) post transplant	147
7.5. Infecția cu virusul Epstein Barr (EBV) post transplant	150
7.5. Infecția cu virusuri respiratorii post transplant	151
7.6. Infecția cu poliomavirusuri post transplant	152
7.7. Impactul utilizării antiviralelor asupra evoluției epidemiologiei infecțiilor posttransplant	153

8. PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL INFECȚIILOR VIRALE LA IMUNOSUPRESAȚI

8.1. Infecția cu virusurile herpes simplex I și II	157
8.2. Infecția cu virusul varicelo-zosterian	158
8.3. Infecția citomegalică	158
8.4. Infecția cu virusul herpetic uman 8	159
8.5. Infecția cu papiloma virusuri umane	159
8.6. Infecția cu virusul hepatitei B	160
8.7. Infecția cu virusul hepatitei C	161

9. DEZVOLTAREA TULPINILOR VIRALE REZISTENTE LA NOILE ANTIVIRALE

9.1. Mutante VHB rezistente la lamivudină	165
9.2. Antiherpetice vechi și noi și mutantele rezistente	166
9.3. Mutante multirezistente ale virusului citomegalic (CMV)	168
9.4. Interpretarea testelor de rezistență	169
9.5. Obținerea supermedicamentelor antivirale	171

10. PRINCIPALELE CAUZE ALE REACȚIILOR ADVERSE ȘI INTERACȚIUNILOR MEDICAMENTOASE

10.1. Reacții adverse ale medicamentelor antivirale	177
10.2. Interacțiuni medicamentoase	179

11. MECANISME ȘI TINTE NOI PENTRU INHIBAREA REPLICĂRII VIRALE

11.1. Inhibitori ai adsorbției virale	185
11.2. Inhibitori ai fuziunii	186
11.3. Inhibitori ai polimerazei ADN	187
11.4. Analogi nucleozidici inhibitori ai reverstranscriptazei virale	188
11.5. Inhibitorii nonnucleozidici de reverstranscriptază	189
11.6. Nucleozide aciclice fosfonate	189
11.7. Inhibitorii de proteaze	189
11.8. Inhibitori ai enzimelor celulare implicate în metabolismul nucleotidelor purinice	190
11.9. Viitoare direcții terapeutice	191
11.9.1. Modularea apoptozei	192
11.9.2. Oligonucleotide antisens	193
11.9.3. Studii exploratorii pentru tratamentul infecțiilor prionice	193

12. INTERFERENȚA ARN- UN NOU MECANISM ANTIVIRAL?

12.1. Inhibarea expresiei genelor virale

12.2. Avantaje și limite ale interferenței ARN

13. RESURSE TERAPEUTICE ÎN PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL INFECȚIILOR CU VIRUSURI UTILIZATE ÎN SCOP BIOTERORIST

13.1. Virusuri cu potențial bioterorist

13.2. Resurse terapeutice în cazul diseminării deliberate a armelor biologice

INDEX

B.C.U. „M. EMINESCU” IAȘI

ISBN: 973 - 7918 - 16 - 9

MULȚUMIRI

Apariția monografiei "Medicamente antivirale - 2003" a fost posibilă datorită unui grant NIH (No. 2 P30 AI36211-09) acordat Baylor College of Medicine, Houston, Texas, SUA și Institutului de Virusologie St. S. Nicolau, București. Autorii mulțumesc Profesor Dr. Mark Kline, Director, Baylor Pediatric AIDS Initiative, Texas Children's Hospital, Houston, Texas și Profesor dr. Janet Butel, Director, Center for AIDS Research, Baylor College of Medicine, Houston, Texas pentru sprijinul acordat.

ACKNOWLEDGEMENTS

The present volume, "Antiviral Drugs- 2003" was supported under a NIH grant (No. 2 P30 AI36211-09) between Baylor College of Medicine and St. S. Nicolau Institute of Virology. The authors are indebted to Mark Kline, MD, Professor of Pediatrics, Head, Section of Retrovirology of Texas Children's Hospital, and Director for Baylor Pediatric AIDS Initiative, Houston, Texas and to Professor Janet Butel, PhD, Chair of Molecular Virology, Director of the Center for AIDS Research at Baylor College of Medicine, Houston, Texas for their constant support.